

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 8 月 30 日 (30.08.2001)

PCT

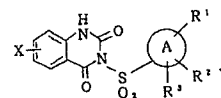
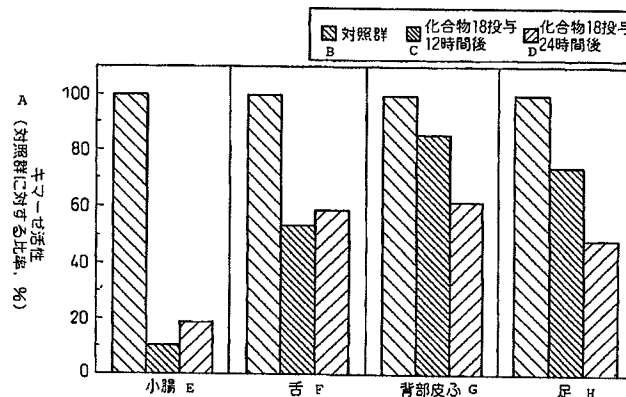
(10) 国際公開番号
WO 01/62292 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 45/00, 31/517, 31/536, A61P 43/00, 17/00, 11/00, 13/08, 9/00, 17/02, 1/16, 13/12 // C07D 239/96, 401/12, 403/12
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/01321
- (22) 国際出願日: 2001 年 2 月 22 日 (22.02.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-50502 2000 年 2 月 22 日 (22.02.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): サントリー株式会社 (SUNTORY LIMITED) [JP/JP]; 〒530-8203 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 深見 治一 (FUKAMI, Harukazu) [JP/JP]; 〒601-8373 京都府京都市南区吉祥院嶋出在家町36 Kyoto (JP). 奥西秀樹 (OKUNISHI, Hideki) [JP/JP]; 〒693-0005 島根県出雲市天神町233-4-5-302 Shimane (JP). 柿添 栄一 (KAKIZOE, Eiichi) [JP/JP]; 〒693-0003 島根県出雲市今市町947-5-302 Shimane (JP).
- (74) 代理人: 石田 敬, 外 (ISHIDA, Takashi et al.); 〒105-8423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37 森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, HU, JP, KR, US.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: PREVENTIVE OR THERAPEUTIC DRUGS FOR FIBROSIS CONTAINING CHYMASE INHIBITORS AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: キマーゼ阻害剤を有効成分とする線維症の予防または治療薬

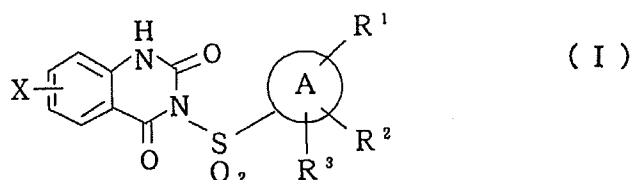




2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

皮膚や種々の臓器の線維化に対し、その病態の進展を抑制し、諸合併症の進展を防止して、患者の日常生活の質を高めるべく、副作用がなく安全な予防または治療薬であって、式(I)で表わされるキナゾリン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を含む、キマーゼ阻害剤を有効成分とする線維症予防又は治療薬。



明 細 書

キマーゼ阻害剤を有効成分とする線維症の予防または治療薬

技術分野

本発明は、細胞外基質代謝異常が関与する線維症の予防または治療薬、細胞外基質代謝異常が関与する線維症の予防または治療用医薬組成物、細胞外基質代謝異常改善薬に関する。

背景技術

線維症は、皮膚、肺、心臓、肝臓、腎臓等の臓器における細胞外基質代謝異常が関与する結合組織タンパク質の過剰沈着を特徴とする病態である。例えば肝線維症は、肝臓においてコラーゲン等の結合組織タンパク質が過剰に沈着することを特徴とする疾患である。肝線維症の原因疾患としてはウィルス性肝炎、アルコール性肝疾患、住血吸虫症等を含む様々な疾病が知られており、これらの疾患においては肝臓実質中に結合組織タンパク質が徐々に蓄積した結果、肝機能の障害が起こり、最終的には肝硬変症へと至る（J. Hepatol. 8, 115, 1989）。一方、強皮症等の皮膚線維症は、皮膚の真皮内においてコラーゲン等の結合組織タンパク質が過剰に沈着することを特徴とする病態である。皮膚線維症の原因としては、慢性の炎症または慢性の自己免疫を含む種々の皮膚疾患や、機械的外傷または熱傷を含む皮膚創傷が知られている（J. Rheumatol. 15, 202, 1988）。また、肺線維症は肺においてコラーゲン等の結合組織タンパク質が過剰に沈着することを特徴とする病態であり、抗癌剤や抗生剤等の薬剤によって惹起される薬剤性肺炎等の間質性肺炎等によって誘発される（Am. J. Pathol. 259, L159, 1990）。

線維症の発症機序は現在のところ十分に解明されているとは言えない。一般に、正常な状態においては線維芽細胞の増殖やその機能は十分に制御されているが、炎症や外傷が重篤あるいは持続的であった場合には組織修復機構が過剰に働き、この制御機構が破綻を来すと考えられている (Int. J. Biochem. Cell Biol. 29, 79, 1997)。過剰な組織修復には主に、線維芽細胞の異常増殖や細胞外基質代謝異常が関与する結合組織タンパク質の過剰産生が関与すると考えられ、このような現象を引き起こすサイトカインとしては、線維芽細胞増殖因子 (FGFファミリー)、トランスフォーミング増殖因子 (TGF- β)、血小板由来増殖因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 等が知られている (FASEB J. 8, 854, 1994)。近年、線維症に関与するこれらのサイトカインの産生やその活性を阻害する物質の研究開発が精力的に進められているが、実際にヒトに応用できる様な阻害剤は未だ見出されていない。また、慢性の炎症を抑制することによって線維化を治療する目的で、ステロイド剤などの抗炎症剤が線維症の治療に用いられているが、効力と副作用の点で十分満足できるものとは言えず、線維化に対する優れた治療薬が求められている。

一方、キマーゼは主にマスト細胞内顆粒成分として、皮膚、心臓、血管壁、腸管等の組織に広く存在しているセリンプロテアーゼの1つである (Mast Cell Proteases in Immunology and Biology; Caughey, G.H., Ed; Marcel Dekker, Inc.: New York, 1995)。

キマーゼが種々の線維症に関与することを示唆する知見は既に多く報告されている。例えば強皮症に関しては、その疾患モデルのひとつである T s k (tight skin) マウス (Am J Pathol 82, 493, 1976) に、マスト細胞の脱顆粒抑制剤である c r o m o g l y c a t e を投与することによって皮膚の線維化が抑制されるという報告

(J Rheumatol 14, 299, 1987) や、このマウスでキマーゼ活性が亢進しているという報告 (Jp J Pharmacol 97 (sup.I) 60P, 1998)、あるいはブレオマイシン誘発強皮症モデルにおいてその病態の重症度と皮膚マスト細胞数が相関するという報告 (Clin Immunol 92, 6, 1999) がある。また肺線維症に関しては、マスト細胞欠損マウスではブレオマイシンの投与によって肺線維症が惹起されないという報告があり、キマーゼ産生細胞であるマスト細胞の関与が示唆されている (Agents Actions 39, 20, 1993)。さらに肝線維症については、ヒト肝臓のマスト細胞数が肝の線維化に伴って増加しており (J Hepatol 26, 1042, 1997)、同様のマスト細胞増加は種々の肝線維症モデルにおいても観察され (Hepatology 23, 888, 1996, J Hepatol 29, 112, 1998)、ラット胆管切除誘発肝線維症では肝臓でマスト細胞の脱顆粒像が観察されることから、肝線維化におけるキマーゼ等のマスト細胞分泌顆粒成分の関与が示唆されている (Hepatology 23, 888, 1996)。一方、心臓の線維化におけるキマーゼの関与に関しては、ハムスターの心圧負荷高血圧モデルの心臓では細胞のアポトーシスとともに線維化が観察されるが、この際に心臓のキマーゼ活性が約5倍に増加するという現象が知られている (FEBS lett 406, 301, 1997)。また最近、新生ラットから心筋細胞を採取しこの細胞にラットキマーゼ (RMCP-1) を作用させたところ、この細胞のアポトーシスが誘導されることが示され、キマーゼが心不全の際の心筋細胞死や臓器線維症に関わっている可能性が示唆された (Circulation 100, 1443, 1999)。さらにイヌ高頻度ペーシング心不全モデルにおいて、線維化が顕著になる重症期にキマーゼのmRNA発現が亢進することも報告されている (Matsumoto et al. 73rd Scientific Sessions of American Heart Association, Nov. 2000, New Orleans, Abs 2191)。また線維化が

関与すると考えられる血管の疾患としては例えば冠動脈形成術後の再狭窄などがあるが、イヌを用いたバルーン傷害血管内膜肥厚モデルではマスト細胞の増加やキマーゼの発現亢進が見られ、マスト細胞脱顆粒を抑制するトラニラストを投与することによって血管内膜肥厚が抑制されるという現象が知られている (Circulation 99, 1084, 1999)。しかしながらマスト細胞欠損マウスにおいても正常マウスと同様にブレオマイシン誘発肺線維症が惹起されるという報告もあり (Lab Invest 78, 1431, 1998)、種々の線維症におけるマスト細胞やキマーゼの役割に関しては不明な点は今なお多い。

キマーゼが種々の線維症に関与するその作用機序を示唆する知見としては、以下のような報告がある。例えば、キマーゼは培養系において、線維化を促進すると考えられているTGF- β の産生を促進することが報告されている (J. Biol. Chem. 270, 4689, 1995)。また、キマーゼがin vitroにおいてコラーゲンの前駆体であるプロコラーゲンに作用し線維形成を促進するという報告や (J. Biol. Chem. 272, 7127, 1997)、キマーゼがプロコラゲナーゼを活性化するという報告がある (Biochem. J. 305, 301, 1995)。

現在、キマーゼの生体内における役割を解明する目的で、動物モデルにおいてキマーゼ活性を阻害できる物質の探索が広く行われている。

キマーゼ阻害剤としては、例えば、成書 (Protease Inhibitors; Barrett et al., Eds; Elsevier Science B. V.: Amsterdam, 1996) で示されている低分子キマーゼ阻害剤、ペプチド性阻害剤として報告されている α -ケト酸誘導体 (W093-25574号公報、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, 6738)、 α , α -ジフルオロ α -ケト酸誘導体 (特開平9-124691号公報)、トリペプチド阻害剤 (W093-03625)、リン酸誘導体 (Oleksyszyn et al., Biochemistry

30, 485, 1991)、ペプチド様阻害剤として、トリフルオロメチルケトン誘導体 (W096-33974号公報、特開平10-53579号公報)、アセトアミド誘導体 (特開平10-7661 号公報、特開平10-53579号公報、特開平11-246437 号公報、W099-41277号公報、W098-18794号公報、W096-39373号公報)、非ペプチド性阻害剤として、トリアジン誘導体 (特開平8-208654号公報、特開平10-245384 号公報)、フェノールエステル誘導体 (特開平10-87567号公報)、セフェム誘導体 (特開平10-87493号公報)、イソオキサゾール誘導体 (特開平11-1479 号公報)、イミダゾリジン誘導体 (W096-04248号公報)、ヒダントイン誘導体 (特開平9-31061 号公報)、キナゾリン誘導体 (W097-1 1941号公報) などが報告されているが、未だキマーゼの活性阻害を治療戦略として満足する薬剤や治療法は確立されていない。

発明の開示

本発明は、皮膚や種々の臓器の線維化に対し、その病態の進展を抑制し、諸合併症の進展を防止して、患者の日常生活の質を高めるべく、副作用がなく安全な予防または治療薬を提供することを目的とする。

本発明者らは、上記課題を解決するために、結合組織タンパクの代謝異常が関与する皮下線維層肥厚に着目し、鋭意研究した結果、キマーゼ阻害剤がコラーゲンの代謝異常を改善し、皮下線維層増加を抑制するとの知見を得て、本発明を完成した。

すなわち、本発明に従えば、キマーゼ阻害剤を有効成分とする細胞外基質代謝異常が関与する線維症の予防または治療薬が提供される。

本発明に従えば、また、細胞外基質代謝異常を改善する量のキマーゼ阻害剤および薬理学的に許容される担体を含む、細胞外基質代

謝異常が関与する線維症の予防または治療用医薬組成物が提供される。

本発明に従えば、更に、本発明は、キマーゼ阻害剤を有効成分とする細胞外基質代謝異常改善薬が提供される。

図面の簡単な説明

図 1 は、実施例 2 におけるキマーゼ阻害剤（化合物 18）のマウスの種々の臓器のキマーゼ活性阻害効果を示すグラフ図である。

図 2 は、実施例 3 の強皮症マウスにおける皮膚コラーゲン量（ヒドロキシプロリン量）の測定結果を示すグラフ図である。

図 3 は、実施例 3 の強皮症マウスにおける皮下線維層の肥厚度の測定結果を示すグラフ図である。

図 4 は、実施例 3 の強皮症マウスにおける皮膚マスト細胞密度の測定結果を示すグラフ図である。

図 5 は、実施例 3 の強皮症マウスにおける皮膚キマーゼ活性の測定結果を示すグラフ図である。

図 6 は、実施例 3 の強皮症マウスにおける皮膚キマーゼ mRNA の発現量の測定結果を示すグラフ図である。

図 7 は、実施例 4 の強皮症マウスにおける皮下線維層の肥厚度の測定結果を示すグラフ図である。

図 8 は、実施例 4 の強皮症マウスにおける皮膚キマーゼ活性の測定結果を示すグラフ図である。

図 9 はブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルにおける皮膚コラーゲン量（ヒドロキシプロリン量）の変化を示すグラフ図である。

*および**は各々、対照群（ブレオマイシンの投与量が 0）と比較した時の有意差検定（Dunnett's test）の P 値が 0.05 および 0.01 よりも小さいことを示す。

図 10 はブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルにおける肺キマーゼ活性の測定結果を示すグラフである。＊は正常マウスと比較した時の有意差検定 (Student's t-test) の P 値が 0.05 よりも小さいことを示す。

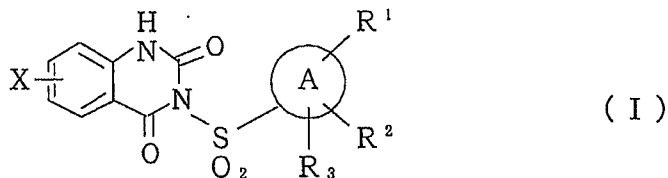
図 11 はブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルにおける皮膚コラーゲン量 (ヒドロキシプロリン量) 増加に対するキマーゼ阻害剤の効果を示すグラフである。＃は生理食塩水投与群と比較した時の有意差検定 (Student's t-test) の P 値が 0.01 より小さいことを示し、＊は HPC/saline 投与群と比較した時の有意差検定 (Dunnett's test) の P 値が 0.05 よりも小さいことを示す。

発明を実施するための最良の形態

本明細書において、細胞外基質代謝異常が関与する線維症とは、細胞外基質の代謝異常が起こることによって発症する疾患、細胞外基質の代謝異常が起こることで症状を悪化させる疾患、細胞外基質の代謝異常が起こることで治癒を遅らせる疾患を含む。例えば、強皮症、肺線維症、良性前立腺肥大、心筋梗塞に続発する心筋線維化、心筋線維症、筋骨格線維症、外科手術後の癒着、肥厚性瘢痕およびケロイド、肝硬変、肝線維症、腎線維症、線維性血管病並びに糖尿病の合併症である線維性微小血管炎による網膜症、神経症、腎症および末梢動脈炎等の疾患またはこれと関連する病態が挙げられる。

本発明に用いることのできるキマーゼ阻害剤は、当業者であれば実施できる方法を用いることによって、キマーゼの活性に対して阻害を示すことができる物質として選択できる。選択方法としては、例えば、後記実施例 1 の方法が挙げられる。このようにして得られる化合物には、これまでにキマーゼ阻害剤として報告されている公

知の化合物、例えば成書 (Protease Inhibitors; Barrett et al., Eds; Elsevier Science B. V.: Amsterdam, 1996) で示されている低分子キマーゼ阻害剤、ペプチド性阻害剤として報告されている α -ケト酸誘導体 (W093-25574号公報、Proc. Natl. Acad. Sci. U SA, 1995, 92, 6738)、 α , α -ジフルオロ- β -ケト酸誘導体 (特開平9-124691号公報)、トリペプチド阻害剤 (W093-03625)、リン酸誘導体 (Oleksyszyn et al., Biochemistry 30, 485, 1991)、ペプチド様阻害剤として、トリフルオロメチルケトン誘導体 (W096-33974号公報、特開平10-53579号公報)、アセトアミド誘導体 (特開平10-7661号公報、特開平10-53579号公報、特開平11-246437号公報、W099-41277号公報、W098-18794号公報、W096-39373号公報)、非ペプチド性阻害剤として、トリアジン誘導体 (特開平8-208654号公報、特開平10-245384号公報)、フェノールエステル誘導体 (特開平10-87567号公報)、セフェム誘導体 (特開平10-87493号公報)、イソオキサゾール誘導体 (特開平11-1479号公報)、イミダゾリジン誘導体 (W096-04248号公報)、ヒダントイン誘導体 (特開平9-31061号公報)、キナゾリン誘導体 (W097-11941号公報) などが含まれるが、好ましいキマーゼ阻害剤の代表的例として、次の式 (I) :



(式中、環 A はアリール環を示し、

R^1 は、水酸基、アミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 4 の低級アルキルアミノ基、カルボン酸基で置換され

ていてもよい炭素数7～10の低級アラルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1～4の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換された炭素数1～4の低級アルキル基またはカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数2～4の低級アルキレン基を示し、

R^2 および R^3 は、同一であるかまたは異り、水素、置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、アミノ基、置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキルアミノ基、置換されていてもよい炭素数7～10の低級アラルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1～4の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基またはカルボン酸基を示すか、または、

環Aがベンゼン環の場合には、 R^1 と R^2 は、その置換するベン

ゼン環と一緒にあって、カルボン酸で置換されていてもよい縮合ヘテロ環を形成していてもよく、該縮合ヘテロ環上の炭素原子は、カルボニル基を形成していてもよく、このとき R^3 は前記と同じものを示し、

Xは水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基またはニトロ基を示す)

で表される化合物及びその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

一般式(1)において環Aで示されるアリール環の好ましい例としては、ベンゼン環、ナフタレン環が例示される。

R^1 で示されるカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキルアミノ基およびカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数7～12の低級アラルキルアミノ基の好ましい例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、カルボキシメチルアミノ基、カルボキシエチルアミノ基、カルボキシプロピルアミノ基、カルボキシブチルアミノ基、ベンジルアミノ基、フェネチルアミノ基、フェニルプロピルアミノ基、フェニルブチルアミノ基、カルボキシベンジルアミノ基、カルボキシフェネチルアミノ基、カルボキシフェニルプロピルアミノ基、カルボキシフェニルブチルアミノ基等が例示される。

R^1 で示されるカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1～4の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基およびカルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基の好ましい例としては、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、ナフトイルアミノ基、ピリジンカルボニルアミ

ノ基、ピロールカルボニルアミノ基、カルボキシアセチルアミノ基、カルボキシプロピオニルアミノ基、カルボキシブチリルアミノ基、カルボキシベンゾイルアミノ基、カルボキシナフトイルアミノ基、カルボキシピリジンカルボニルアミノ基、カルボキシピロールカルボニルアミノ基等が例示される。

R^1 で示されるカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基およびカルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基の好ましい例としては、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、プロパンスルホニルアミノ基、ブタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、ナフタレンスルホニルアミノ基、ピリジンスルホニルアミノ基、ピロールスルホニルアミノ基、カルボキシメタンスルホニルアミノ基、カルボキシエタンスルホニルアミノ基、カルボキシプロパンスルホニルアミノ基、カルボキシブタンスルホニルアミノ基、カルボキシベンゼンスルホニルアミノ基、カルボキシナフタレンスルホニルアミノ基、カルボキシピリジンスルホニルアミノ基、カルボキシピロールスルホニルアミノ基等が例示される。

R^1 で示されるカルボン酸基で置換された炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基の好ましい例としては酢酸基、プロピオン酸基、酪酸基、吉草酸基等が例示される。 R^1 で示されるカルボン酸基で置換された炭素数 2 ～ 4 の低級アルキレン基の好ましい例としてはアクリル酸基、クロトン酸基等が例示される。

R^2 または R^3 で示される置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、 n -プロピル基および n -ブチル基等の直鎖のアルキル基、およびイソ

プロピル基、*sec*-ブチル基、および *t*-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示され、炭素数 1～4 の低級アルキル基の置換基の好ましい例としては、カルボン酸基、フッ素、塩素などのハロゲン原子、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、カルボキシメチルアミノ基、カルボキシエチルアミノ基等が例示される。 R^2 または R^3 で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が例示される。

R^2 または R^3 で示される炭素数 1～4 の低級アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、および *n*-ブトキシ基等の直鎖のアルキルオキシ基および、イソプロピルオキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基等の分岐のアルキルオキシ基が例示される。

R^2 または R^3 で示される置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキルアミノ基の好ましい例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が例示され、炭素数 1～4 の低級アルキルアミノ基の置換基の好ましい例としては、カルボン酸基、フッ素、塩素などのハロゲン原子、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基などが例示される。

R^2 または R^3 で示される置換されていてもよい炭素数 7～12 の低級アラルキルアミノ基の好ましい例としては、ベンジルアミノ基、フェネチルアミノ基、フェニルプロピルアミノ基、フェニルブチルアミノ基等が例示され、アラルキルアミノ基の置換基の好ましい例としてはカルボン酸基、フッ素、塩素などのハロゲン原子、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基などが例示される。

R^2 または R^3 で示されるカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸

基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基およびカルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基の好ましい例としては、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、ナフトイルアミノ基、ピリジンカルボニルアミノ基、ピロールカルボニルアミノ基、カルボキシアセチルアミノ基、カルボキシプロピオニルアミノ基、カルボキシブチリルアミノ基、カルボキシベンゾイルアミノ基、カルボキシナフトイルアミノ基、カルボキシピリジンカルボニルアミノ基、カルボキシピロールカルボニルアミノ基等が例示される。

R^2 または R^3 で示されるカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基およびカルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基の好ましい例としては、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、プロパンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、ナフタレンスルホニルアミノ基、ピリジンスルホニルアミノ基、ピロールスルホニルアミノ基、カルボキシメタンスルホニルアミノ基、カルボキシエタンスルホニルアミノ基、カルボキシプロパンスルホニルアミノ基、カルボキシベンゼンスルホニルアミノ基、カルボキシナフタレンスルホニルアミノ基、カルボキシピリジンスルホニルアミノ基、カルボキシピロールスルホニルアミノ基等が例示される。

環 A がベンゼン環の場合に、 R^1 と R^2 がその置換するベンゼン環と一緒に形成する、カルボン酸で置換されていてもよく、環上の炭素原子がカルボニル基を形成していてもよい縮合ヘテロ環

の好ましい例としては、テトラヒドロキノリン環およびベンゾオキサジン環が挙げられ、具体的には、テトラヒドロキノリン、ベンゾオキサジン、キノキサリン、ベンゾジオキサン、カルボキシテトラヒドロキノリン、カルボキシベンゾオキサジン、カルボキシキノキサリン、カルボキシベンゾジオキサン等が例示される。

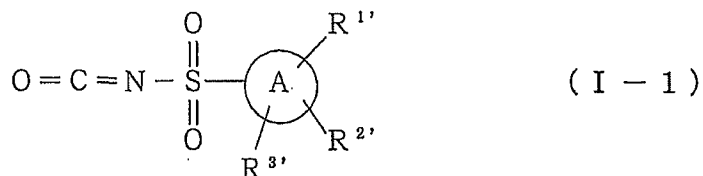
Xで示される炭素数1～4の低級アルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基およびn-ブチル基等の直鎖のアルキル基、およびイソプロピル基、sec-ブチル基、およびt-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示される。Xで示される炭素数1～4の低級アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、およびn-ブトキシ基等の直鎖のアルキルオキシ基および、イソプロピルオキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基等の分岐のアルキルオキシ基が例示される。Xで示されるハロゲン原子の好ましい例としてはフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素が例示される。

また、薬理学的に許容される塩の例としては、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、および硝酸塩等の酸付加塩、ナトリウム塩およびカリウム塩等のアルカリ金属塩が例示される。

本発明の式(I)で表されるキナゾリン誘導体は、例えば、以下に示す合成法(A)または(B)に従って合成することができる。

合成法 (A)

式 (I-1)

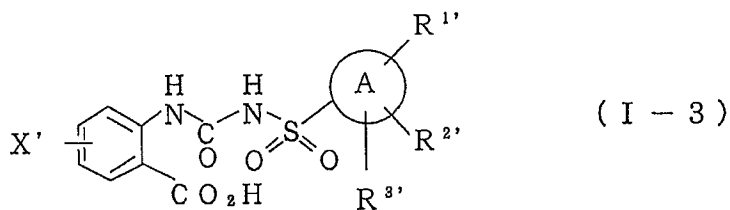


(式中、環 A は前記と同じであり、 $R^{1'}$ は保護基で保護されていてもよい R^1 を示し、 $R^{2'}$ は保護基で保護されていてもよい R^2 を示し、 $R^{3'}$ は保護基で保護されていてもよい R^3 を示し、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記と同じものを示す) で表される化合物に式 (I-2)



(式中 X' は保護基で保護されていてもよい X を示し、 X は前記と同じものを示す) で表されるアントラニル酸誘導体を、例えば特開平 6-199839 号公報に記載されている方法を用いて反応させて

式 (I-3)



(式中環 A、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ および X' は前記と同じものを示す) で表されるスルホニルウレア誘導体を得、縮合剤例えば 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (以下 CDI と略す) を用いてキナゾリン環を閉環させ、必要に応じ、 R^1 、 R^2 、 R^3 または X の保護基を脱保護して合成する。本反応において、 R^1 、 R^2 または R^3 が、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボン酸基を含む基を示す場合、 R^1 、 R^2 または R^3 は必要に応じてベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、アリル

基、*t*-ブチル基などの保護基で保護されていてもよい。また、Xが水酸基またはアミノ基を示す場合、必要に応じてベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、アリル基、*t*-ブチル基などの保護基で保護されていてもよい。

本反応に用いる式(I-1)で表される化合物としては、市販、または公知の、あるいは公知の方法で合成できるものを用いることができ、例えば、ヨーロッパ特許0269141号明細書に記載の合成法により、対応するスルホンアミド誘導体からクロスルホニルイソシアネートを用いて合成できるものを用いることができる。例えば、3-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルホニルイソシアネート、4-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルホニルイソシアネート、4-アリルオキシベンゼンスルホニルイソシアネート等を用いることができる。

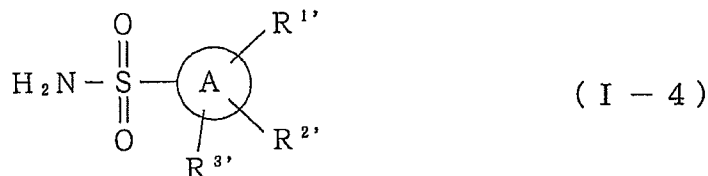
本反応に用いる式(I-2)で表されるアントラニル酸誘導体としては、市販または公知の、あるいは公知の方法で合成できるものを用いることができる。例えば、アントラニル酸、4-クロロアントラニル酸、4-メトキシアントラニル酸、5-クロロアントラニル酸、4-ヒドロキシアントラニル酸等を用いることができる。

式(I-3)で表されるスルホニルウレア誘導体からキナゾリン環を閉環させる反応は、非プロトン性の溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒、あるいはジメチルホルムアミド等を用いて、-50℃～50℃の温度で、好ましくは-20℃～室温で行うことができる。また、閉環反応には通常脱水縮合剤、例えばCDI、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、および類縁カルボジイミド化合物、混合酸無水物等を用いることができる。脱保護反応は通常、酸またはアルカリによる加水分解、還元および酸化等、適宜常法を選

択して用いることができる。

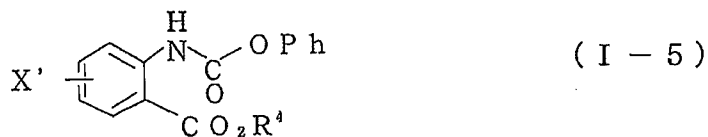
合成法 (B)

式 (I - 4)



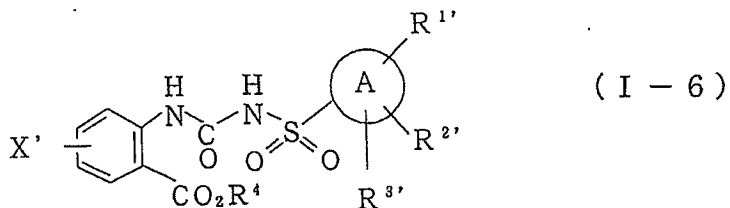
(式中環 A、 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{2'}$ および $\text{R}^{3'}$ は前記と同じものを示す) で表される化合物と

式 (I - 5)



(式中 X' は前記と同じものを示し、Ph はフェニル基を示し、 R^4 はカルボキシル基の保護基を示し、具体的には加水分解あるいは水素化分解によって脱離しうる基であり、カルボキシル基と一緒にエステル基を形成しうる基、例えば、メチル基、エチル基、あるいはベンジル基を示す) で表されるアントラニル酸誘導体を、例えば 1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン (以下 DBU と略す) を用いて縮合させて、

式 (I - 6)



(式中、環 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 および X' は前記と同じものを示す)を得、アルカリで加水分解、あるいは水素化分解によって、式 (I-3) で示される対応するカルボン酸へと導き、次いで合成法 (A) と同様にキナゾリン環を閉環させ、必要に応じ、 R^1 、 R^2 、 R^3 および X の保護基を脱保護することにより合成することができる。本反応において、 R^1 、 R^2 または R^3 が、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボン酸基を含む基を示す場合、 R^1 、 R^2 または R^3 は必要に応じてベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、アリル基、*t*-ブチル基などの保護基で保護されていてもよい。また、 X が、水酸基またはアミノ基を示す場合、必要に応じてベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、アリル基、*t*-ブチル基などの保護基で保護されていてもよい。

本反応に用いる式 (I-4) で表される化合物としては、市販、または公知の、あるいは公知の方法で合成できるものを用いることができ、例えば、3-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド、2-アミノベンゼンスルホンアミド、3-アミノベンゼンスルホンアミド、4-アミノベンゼンスルホンアミド、(±)-2-(4-アミノスルホニルフェニル)酪酸、3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-クロロベンゼンスルホンアミド、4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-クロロベンゼンスルホンアミド、4-アミノ-3,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド、3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルベンゼンスルホンアミド、

4-*t*-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド、3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-*t*-ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミド、4-*t*-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド、3-*t*-ブトキシカル

ボニル-4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド、3-アセタミド-4-メトキシベンゼンスルホンアミド、3-(3-アミノスルホニル)フェニルアクリル酸 t-ブチルエステル、3-アミノ-4-メトキシベンゼンスルホンアミド、

4-メトキシ-3-メチルスルホニルアミノベンゼンスルホンアミド、3-カルボキシ-4-ヒドロキシ-2-ナフタレンスルホンアミド、4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-t-ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミド、(±)-3-t-ブトキシカルボニル-2-オキソ-1H, 3H-キノリン-7-スルホンアミド、(±)-2-t-ブトキシカルボニル-3-オキソ-1, 4-ベンゾオキサジンを6-スルホンアミド等を用いることができる。

本反応で用いる式(I-5)で表されるアントラニル酸誘導体としては、市販、または公知の、あるいは公知の方法で合成できるものを用いることができ、例えば、4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチル、4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸エチル、4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジル、5-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチル、5-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸エチル、

5-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジル、4-メトキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチル、4-メトキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸エチル、4-メトキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジル、4-ヒドロキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチル、4-ヒドロキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸エチル、4-ヒドロキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジル等を用いることができる

。

式 (I-4) で表される化合物と式 (I-5) で表されるアントラニル酸誘導体とを縮合させて式 (I-6) で表されるスルホニルウレア誘導体を得る反応は、非プロトン系の溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒、あるいはジメチルホルムアミド等を用いて、 -50°C \sim 50°C の温度で、好ましくは -20°C \sim 室温で行うことができる。また、縮合反応に用いる塩基としては DBU 等の有機強塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基、あるいは水素化ナトリウム等の金属塩基が使用できる。

得られた式 (I-6) で表されるスルホニルウレア誘導体をアルカリ加水分解、あるいは水素化分解して式 (I-3) で表されるスルホニルウレア誘導体を得る反応においては、通常のエステルの加水分解条件、水素化分解条件を用いることができる。

なお、上記反応は反応に関与しない官能基を保護して行うことができ、保護基の種類に応じて、化学還元等の通常の脱保護反応を用いて脱保護され、例えば、保護基が *t*-ブチル基、*t*-ブトキシカルボニル基である場合はトリフルオロ酢酸を用いて、アリルである場合はテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 等のパラジウム触媒を用いて行うことができる。

式 (I) で R^1 がカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 \sim 4 の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基を示す化合物は、式 (I) で R^1 がアミノ基を示す化合物と、カルボン酸、カルボン酸塩化物、カルボン酸無水物

を用いて、通常の方法でアシル化することによって得ることができる。

式 (I) で R^1 がカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ~ 4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基を示す化合物は、式 (I) で R^1 がアミノ基を示す化合物と、スルホン酸、スルホン酸塩化物を用いて、通常の方法でスルホニル化することによって得ることができる。

上記工程によって得られた化合物は、再結晶やカラムクロマトグラフィーなどの通常の精製方法によって精製することができる。

また、必要に応じて、上記工程によって得られた式 (I) の化合物をそれぞれ種々の酸または塩基と反応させることにより、塩に変換することができる。式 (I) の化合物を塩に変換するために用いることができる酸としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸のような無機酸およびメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、酢酸、アジピン酸、パルミチン酸、タンニン酸のような有機酸が挙げられる。

式 (I) の化合物を塩に変換するために用いることができる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、および水酸化カリウムなどが挙げられる。

また、式 (I) の化合物には、不斉中心を有するものも含まれており、それぞれラセミ体から 1 またはそれ以上の方法によって一方の光学活性体を単離することができる。例えば、

(1) 光学活性カラムによる方法

(2) 光学活性な酸または塩基によって塩に変換し、再結晶する方法

(3) 上記(1)および(2)を組み合わせる方法
などを用いることができる。

そしてこれらの化合物は後記実施例4または実施例7の方法によって、細胞外基質代謝異常の改善作用の評価が可能である。

本発明に係る化合物を細胞外基質代謝異常を伴う線維症の予防または治療薬、細胞外基質代謝異常を伴う線維症の予防または治療用医薬組成物、細胞外基質代謝異常改善薬として使用する場合、例えば、本発明の化合物を1種類、もしくは2種類以上を配合して、常法に従って投与法に応じた剤形に製剤して用いればよい。例えば、経口投与には、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、ドライシロップ剤等の剤形が例示され、非経口投与には、注射剤の他、坐薬、膣坐薬等の座剤、噴霧剤等の経鼻投与剤、軟膏、経皮吸収性テープ等の経皮吸収剤が例示される。

本発明の化合物の臨床投与量は、症状、重症度、年齢、合併症の有無等によって異なり、また製剤によっても異なるが、経口投与の場合は、有効成分として、通常成人一人当たり1～1000mg、非経口投与の場合は、経口投与の場合の10分の1量～2分の1量を投与すればよい。これらの投与量は、患者の年齢、症状等により適宜増減することが可能である。

本発明において、キマーゼ阻害剤は単独で、そのまま他の有効成分と配合せずに投与することもできるが、適用疾患、症状、合併症等を考慮して、他の有効成分を配合して医薬製剤として投与することもできる。また、これらの他の有効成分との併用も可能である。上記他の有効成分の使用量は特に限定されないが、単独での効果発現最少量、副作用発現、等を考慮して、決定される。

治療にあたり、キマーゼ阻害剤を単独で有効成分として含む製剤および他の有効成分とともに含む製剤、併用療法の選択は、患者の年齢、症状等に応じて医師により適宜選択される。

本発明の化合物の毒性は低く、5週齢の雄性マウスに対する経口投与後24時間での急性毒性値LD₅₀は、1g/kg以上であった。この値は予想される臨床用量の50倍以上であり、これらの化合物の安全性は高いと判断される。

実施例

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲をこれらの実施例に限定するものではないことは言うまでもない。

線維症に対するキマーゼ阻害剤の有用性を示すために、ここではマウス強皮症モデルであるTskマウスと肺線維症モデルのひとつであるブレオマイシン誘発マウス肺線維症を用い実施した試験結果を提示する。

製造例1：7-クロロ-3-(3-ヒドロキシベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物1)の合成
:

合成法(B)に従い、938mg(5.42mmol)の3-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドを40mlのテトラヒドロフランに溶解し、892μl(5.96mmol)の1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(以下DBUと略す)を滴下した。反応液を室温で15分攪拌した後、1.66g(5.42mmol)の4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルを加えて室温で一晩攪拌した。反応液に過剰の水を注いだ後、塩酸酸性として酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0%～5%メタノール/ジクロロメタン）で精製して1.23g（収率59%）の4-クロロ-2-{[(3-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)カルボニル]アミノ}安息香酸メチル（性状：無色アモルファス、PMR（ δ ppm, DMSO- d_6 ）：3.91(3H,s), 7.02(1H,m), 7.09(1H,m), 7.34(1H,t), 7.57(2H,m), 7.89(1H,d), 8.38(1H,d), 10.94(1H,s))を得た。続いて得られた1.23g（3.2mmol）のスルホニルウレア体を20mlのメタノールに溶解し、10mlの2N水酸化ナトリウム水溶液を滴下した。反応液を室温で15分攪拌した後、過剰の水を加えてから塩酸酸性とした。攪拌して析出した結晶を濾取して乾燥し、992mgのカルボン酸体の粗生成物を得た。

得られた粗生成物を50mlのテトラヒドロフラン（以下THFと略す）に溶解し、氷冷下で434mg（2.68mmol）のCDIを加え、30分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2）で精製して230mg（収率20%：2工程）の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200°C（分解），PMR（ δ ppm, DMSO- d_6 ）：7.12(2H,s), 7.24(1H,d), 7.48(1H,t), 7.58(2H,s), 7.85(1H,d), 10.28(1H,s), 11.63(1H,s)。

製造例2：3-（2-アミノベンゼンスルホニル）-7-クロロ-2,4（1H,3H）-キナゾリンジオン（化合物2）の合成：

2.7g（15.7mmol）の2-アミノベンゼンスルホンアミドと4.8g（15.7mmol）の4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから製造例1と同様にして3.2g

(収率 58% : 3 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200°C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 6.46(2H,s), 6.65(1H,t), 6.81(1H,d), 7.12(1H,s), 7.23(1H,d), 7.34(1H,t), 7.76(1H,d), 7.86(1H,d).

製造例 3 : 7-クロロ-3-(2-メチルスルホニルアミノベンゼン
スルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン (化合物 3) の合成 :

22 mg (0.06 mmol) の化合物 2 を 200 μ l のピリジンに溶解し、11.6 μ l (0.15 mmol) のメタンスルホニルクロライドを滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液に過剰の水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテルから結晶化して 16 mg (0.04 mmol) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200°C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.61(3H,s), 7.10(1H,d), 7.20(1H,d), 7.74(1H,d), 7.82-7.90(4H,m), 8.34(1H,d), 11.70(1H,s).

製造例 4 : 3-(4-アミノベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン (化合物 4) の合成 :

2.7 g (15.7 mmol) の 4-アミノベンゼンスルホンアミドと 4.8 g (15.7 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから製造例 1 と同様にして 7.9 g (収率 94%) の 2-{ [(4-アミノベンゼンスルホニルアミノ)カルボニル]アミノ}-4-クロロ安息香酸メチルを得た。性状：無色アモルファス，PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.59(3H,s), 5.37(2H,s), 6.45(2H,d), 6.83(1H,dd), 7.41(2H,d), 7.81(1H,d), 8.66(1H,d), 9.64(1H,s).

続いて得られた 7.9 g (14.8 mmol) のスルホニルウレア体

から同様にして4.3g (収率83%:2工程)の標題化合物を得た。性状:無色結晶,融点:>200°C(分解),PMR(δ ppm, DMSO- d_6): 6.39(2H,s), 6.63(2H,d), 7.09(1H,s), 7.22(1H,d), 7.76(2H,d), 7.83(1H,d), 11.51(1H,s).

製造例5: 3-(3-カルボキシメチルベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物5)

の合成:

合成法(A)に従い、100mlの無水THFに3.27g(11.6mmol)の3-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルホニルイソシアナートを溶解した後、1.98g(11.5mmol)の4-クロロアントラニル酸を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を氷水で冷却して、1.87g(11.5mmol)のCDIを加えて氷冷下で30分攪拌した。反応液に過剰の水を注いで酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮して粗生成物とし、少量の酢酸エチルで結晶化して2.0g(収率40%)の3-(3-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオンとした。

得られた上記アリル体を100mlのギ酸-THF(1:9)混合液に溶解して700mgのトリフェニルホスフィンを加えた。反応容器を遮光して反応系内を窒素で置換し、700mgのテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を加えて遮光下、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた固体を塩化メチレンで洗浄して1.47g(収率81%)の標題化合物を得た。性状:無色結晶,融点:>200°C(分解),PMR(δ ppm, DMSO- d_6): 3.76(2H,s), 7.13(1H,s), 7.24(1H,d), 7.61-7.69(2H,m), 7.86(1H,d), 8.05(2H,s), 12.50(1H,br).

製造例6: 3-(4-カルボキシメチルベンゼンスルホニル)-7

ークロロー 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 6)
の合成:

1. 10 g (3.95 mmol) の 4-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルホニルイソシアナートと 678 mg (3.95 mmol) の 4-クロロアントラニル酸から、製造例 5 と同様にして 657 mg (収率 38%) の 3-(4-アリルオキシカルボニルベンゼンスルホニル)-7-クロロー 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオンを得、このうち 538 mg (1.24 mmol) から同様に 342 mg の標題化合物 (収率 70%) を得た。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 3.75(2H, s), 7.13(1H, s), 7.23(1H, d), 7.61-7.69(2H, m), 7.86(1H, d), 8.05(2H, s), 12.07(2H, br).

製造例 7: (±) - 2 - { 4 - [(7-クロロー 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリン-3-イル) スルホニル] フェニル } 酪酸 (化合物 7) の合成:

1. 02 g (3.41 mmol) の (±) - 2 - (4-アミノスルホニルフェニル) 酪酸 tert-ブチルと 1.04 g (3.41 mmol) の 4-クロロー 2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから製造例 1 と同様にして 1.46 g (収率 84%) の 2-[({ 4 - [1 - (tert-ブトキシカルボニル) プロピル] ベンゼンスルホニルアミノ } カルボニル) アミノ] - 4-クロロ安息香酸メチル (性状: 無色アモルファス, PMR (δ ppm, CDCl₃): 0.89(3H, t), 1.38(9H, s), 1.69-1.76(1H, m), 2.03-2.10(1H, m), 3.42(1H, t), 3.94(3H, s), 7.04(1H, d), 7.47(2H, d), 7.93(1H, d), 8.01(2H, d), 8.45(1H, br), 11.04(1H, br)) を得た。続いて 4.3 ml (8.6 mmol) の 2N 水酸化ナトリウムを用いて同様にカルボン酸 1.43 g とし、463 mg (2.86 mmol) の CDI を用いて 970 mg (収率 7

1% : 2工程) の (±) - 2 - { 4 - [(7 - クロロ - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリン - 3 - イル) スルホニル] フェニル } 酪酸 t-ブチルエステルを得た。

さらに得られたブチルエステル体を 5 ml のジクロロメタンに溶解し、5 ml のトリフルオロ酢酸を加えて室温で 40 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得た粗生成物を少量のジエチルエーテルで洗浄し 820 mg の標題化合物を得た (収率 96%)。性状：無色結晶，融点：>200°C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 0.84(3H,t), 1.67-1.75(1H,m), 1.98-2.05(1H,m), 3.62(1H,t), 7.11(1H,s), 7.24(1H,d), 7.61(2H,d), 7.86(1H,d), 8.13(2H,d), 11.62(1H,s).

製造例 8 : 3 - (3 - アミノ - 4 - クロロベンゼンスルホニル) - 7 - クロロ - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 8) の合成 :

1. 0 g (2. 93 mmol) の 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - クロロベンゼンスルホンアミドと 1. 18 g (2. 93 mmol) の 4 - クロロ - 2 - N - フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例 1 と同様にして 1. 43 g (収率 78%) の 2 - { [(3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - クロロベンゼンスルホニルアミノ) カルボニル] アミノ } - 4 - クロロ安息香酸ベンジルエステル (性状 : 無色アモルファス、PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 5.19(2H,s), 5.36(2H,s), 7.21(1H,dd), 7.34-7.48(10H,m), 7.72-7.76(2H,m), 7.97(1H,d), 8.25(1H,d), 8.30(1H,d), 9.53(1H,s), 10.30(1H,s))) を得た。

このうち 1. 38 g (2. 20 mmol) を 50 ml の THF に溶解し、200 mg のパラジウム - 炭素 (10%) を加え、水素気流下で 2 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過してパラジウム - 炭素を除去し、ろ液を減圧下濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を 5

0 mlのTHF に溶解し、氷冷下356 mg (2.20 mmol) のCDI を加え、製造例1と同様にして560 mg (収率66% : 2工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 6.00(2H,s), 7.12(1H,s), 7.26(2H,t), 7.48(1H,d), 7.66(1H,s), 7.86(1H,d), 11.76(1H,br).

製造例9 : 3-(4-アミノ-3,5-ジクロロベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン (化合物9) の合成 :

1.06 g (4.40 mmol) の4-アミノ-3,5-ジクロロベンゼンスルホンアミドと1.34 g (4.40 mmol) の4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから製造例1と同様にして905 mg (収率44%) の2-{ [(4-アミノ-3,5-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)カルボニル]アミノ }-4-クロロ安息香酸メチル (性状：無色アモルファス、PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.87(3H,s), 6.59(2H,br), 7.22(1H,dd), 7.72(2H,s), 7.93(1H,d), 8.24(1H,d), 10.17(1H,s))を得た。

続いて得られた905 mg (2.0 mmol) のスルホニルウレア体から同様にして660 mg (収率82% : 2工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 6.80(2H,s), 7.12(1H,s), 7.24(1H,d), 7.86(1H,d), 7.92(2H,s), 11.63(1H,br).

製造例10 : 3-(3-アミノ-4-メチルベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン (化合物10) の合成 :

960 mg (3.00 mmol) の3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルベンゼンスルホンアミドと1.14 g (3.00 mmol) の4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸

ベンジルエステルから製造例 8 と同様にして 1. 14 g (収率 62%) の 2 - { [(3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルベンゼンスルホンイルアミノ) カルボニル] アミノ } - 4 - クロロ安息香酸ベンジルエステル (性状: 無色アモルファス、PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 2.30(3H,s), 5.17(2H,s), 5.36(2H,s), 7.20(1H,dd), 7.33-7.48(11H,m), 7.63(1H,d), 7.97(1H,d), 8.11(1H,s), 8.25(1H,s), 9.27(1H,s), 10.30(1H,s), 12.20(1H,br)) を得た。

続いて得られた 1. 14 g (1. 87 mmol) のスルホンイルウレア体から同様にして 190 mg (収率 27% : 2 工程) の標題化合物を得た。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 2.12(3H,s), 5.47(2H,s), 7.12(1H,s), 7.16-7.25(3H,m), 7.38(1H,s), 7.85(1H,d), 11.58(1H,s)。

製造例 11 : 3 - [(3 - カルボキシメチルアミノフェニル) スルホンイル] - 7 - クロロ - 2, 4 (1H, 3H) - キナゾリンジオン (化合物 11) の合成 :

1. 62 g (5. 65 mmol) の 3 - t - ブトキシカルボニルメチルアミノベンゼンスルホンアミドと 1. 73 g (5. 65 mmol) の 4 - クロロ - 2 - N - フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから製造例 7 と同様にして 209 mg (収率 9% : 4 工程) の標題化合物を得た。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.86(2H,s), 6.88(1H,s), 7.12(1H,s), 7.24(1H,d), 7.30-7.38(3H,m), 7.86(1H,d), 11.61(1H,br)。

製造例 12 : 3 - (3 - アミノベンゼンスルホンイル) - 7 - クロロ - 2, 4 (1H, 3H) - キナゾリンジオン (化合物 12) の合成 :

3. 5 g (12. 9 mmol) の 3 - t - ブトキシカルボニルアミノベンゼンスルホンアミドと 3. 9 g (12. 8 mmol) の 4 - クロロ

－2－N－フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから製造例7と同様にして2.2g（収率49%：4工程）の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃（分解），PMR（ δ ppm, DMSO- d_6 ）：5.72(2H,s), 6.87(1H,d), 7.12(1H,s), 7.23-7.27(2H,m), 7.33(1H,s), 7.86(1H,d), 11.61(1H,s).

製造例13：2－{3－[（7－クロロ－2，4（1H，3H）－キナゾリンジオン－3－イル）スルホニル]フェニルアミノカルボニル}プロピオン酸（化合物13）の合成：

100mg（0.28mmol）の化合物12を5mlのTHFに溶解し、100mg（1.0mmol）の無水コハク酸を加えて3時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮して得られた粗生成物を酢酸エチル－ジエチルエーテルで結晶化して120mg（収率96%）の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：187-188℃，PMR（ δ ppm, DMSO- d_6 ）：2.54(2H,d), 2.59(2H,d), 7.12(1H,s), 7.24(1H,d), 7.59(1H,t), 7.80(1H,d), 7.86(1H,d), 7.96(1H,d), 8.41(1H,s), 10.40(1H,s), 11.63(1H,br), 12.10(1H,br).

製造例14：3－{3－[（7－クロロ－2，4（1H，3H）－キナゾリンジオン－3－イル）スルホニル]フェニル}アクリル酸（化合物14）の合成：

1.54g（5.44mmol）の3－（3－アミノスルホニル）フェニルアクリル酸 t－ブチルエステルと1.66g（5.44mmol）の4－クロロ－2－N－フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから製造例7と同様にして2.18g（収率81%）の2－（{[3－（3－t－ブトキシ－3－オキソ－1－プロペニル）ベンゼンスルホニルアミノ]カルボニル}アミノ）－4－クロロ安息香酸メチル（性状：無色アモルファス、PMR（ δ ppm, CDCl₃）：1.53(9H,s), 3.95(3H,s), 6.46(1H,d), 7.05(1H,d), 7.55(1H,m),

7.57(1H,d), 7.72(1H,m), 7.93(1H,m), 8.04(1H,m), 8.27(1H,s), 8.46(1H,d), 11.05(1H,br)) を得た。

続いて得られた 2.18 g (4.4 mmol) のスルホニルウレア体から同様にして 698 mg (収率 37% : 3 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200°C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 6.65(1H,d), 7.12(1H,s), 7.25(1H,d), 7.69(1H,d), 7.72(1H,t), 7.87(1H,d), 8.12(2H,q), 8.37(1H,s), 11.64(1H,s)。

製造例 15 : 4-[(7-クロロ-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル)スルホニル]サリチル酸 (化合物 15) の合成 :

1.0 g (3.66 mmol) の 4-t-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドと 1.12 g (3.66 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから製造例 7 と同様にして 1.79 g (収率 100%) の 2-{[(4-t-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミノ)カルボニル]アミノ}-4-クロロ安息香酸メチル (性状：無色アモルファス、PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 1.57(9H,s), 3.87(3H,s), 7.14(1H,d), 7.40-7.45(2H,m), 7.85(1H,d), 7.92(1H,d), 8.32(1H,d), 10.13(1H,s), 10.82(1H,s)) を得た。

続いて得られた 1.78 g (3.66 mmol) のスルホニルウレア体から同様にして 370 mg (収率 25% : 3 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200°C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 7.13(1H,s), 7.26(1H,d), 7.69(1H,d), 7.87(1H,d), 8.01(1H,d), 11.67(1H,s)。

製造例 16 : 4-[(7-クロロ-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル)スルホニル]サリチル酸 モノナトリウム塩 (化合物 16) の合成 :

50 mg (0.13 mmol) の化合物 15 を約 1 ml の THF に懸濁して 126 μ l の 1N 水酸化ナトリウム水溶液を滴下した。溶液が均一になったことを確認して 30 ml の水を加え、凍結乾燥してアモルファス状の標題化合物 52 mg を定量的に得た。性状：無色アモルファス、PMR (δ ppm, CD₃OD) : 7.11(1H,s), 7.19(1H,d), 7.58(1H,d), 7.63(1H,s), 7.92(1H,d), 8.03(1H,d).

製造例 17 : 4-[(7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル)スルホニル]アントラニル酸 (化合物 17) の合成 :

2.84 g (6.99 mmol) の 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-t-ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミドと 2.67 g (6.99 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例 8 と同様にして 3.74 g (収率 77%) の 2-{[(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-t-ブトキシカルボニルベンゼンスルホニルアミノ)カルボニル]アミノ}-4-クロロ安息香酸ベンジルエステル (性状：無色アモルファス、PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 1.54(9H,s), 5.19(2H,s), 5.34(2H,s), 7.05(1H,m), 7.34-7.58(10H,m), 7.60(1H,d), 7.90(1H,d), 7.98(1H,d), 8.50(1H,br), 8.62(1H,s), 10.00(1H,br), 10.41(1H,s)) を得た。

続いて得られた 3.74 g (5.39 mmol) のスルホニルウレア体から同様にして 690 mg (収率 30% : 2 工程) の 4-[(7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル)スルホニル]アントラニル酸 t-ブチルエステルとし、これを同様の脱ブチル化反応を行なうことにより、503 mg (収率 84%) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 7.14(1H,s), 7.18(1H,d), 7.25(1H,d), 7.59

(1H,s), 7.87(1H,d), 7.89(1H,d), 11.62(1H,s).

製造例 18 : 4 - [(7 - クロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾ
リンジオン - 3 - イル) スルホニル] アントラニル酸 モノナトリ
ウム塩 (化合物 18) の合成 :

50 mg (0.13 mmol) の化合物 17 を約 1 ml の THF に懸濁して
126 μ l の 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を滴下した。溶液が均一
になったことを確認して 30 ml の水を加え、凍結乾燥してアモルファ
ス状の標題化合物 52 mg を定量的に得た。性状 : 無色アモルファ
ス, PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 7.11-7.22(3H,m), 7.37(1H,s), 7.
83(1H,d), 7.91(1H,d).

製造例 19 : 3 - (4 - ヒドロキシベンゼンスルホニル) - 7 - ク
ロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン (化合物 19) の
合成 :

1.50 g (7.03 mmol) の 4 - アリルオキシベンゼンスルホ
ニルイソシアナートと 1.2 g (7.03 mmol) の 4 - クロロアン
トラニル酸から製造例 5 と同様にして 1.5 g (収率 53%) の 3
- (4 - アリルオキシベンゼンスルホニル) - 7 - クロロ - 2 , 4
(1 H , 3 H) - キナゾリンジオンを得た。このうち 500 mg (1
.27 mmol) から同様に 405 mg の標題化合物 (収率 90%) を得
た。性状 : 無色結晶, 融点 : >200°C (分解), PMR (δ ppm, DMS
O- d_6) : 6.98(2H,d), 7.11(1H,s), 7.23(1H,d), 7.85(1H,d), 8.00
(2H,d), 11.25(1H,br).

製造例 20 : 4 - [(2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン -
3 - イル) スルホニル] サリチル酸 (化合物 20) の合成 :

618 mg (2.26 mmol) の 4 - t - ブトキシカルボニル - 3 -
ヒドロキシベンゼンスルホンアミドと 613 mg (2.26 mmol) の
2 - N - フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルエステルから

製造例 17 と同様にして 792 mg (収率 78%) の 2- { [(4-
t-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミ
ノ) カルボニル] アミノ } 安息香酸メチル (性状: 無色アモルファ
ス、PMR (δ ppm, CDCl_3): 1.60(9H,s), 3.97(3H,s), 7.09(1H,
t), 7.49-7.52(2H,m), 7.65(1H,d), 7.90(1H,d), 8.01(1H,dd), 8.
33(1H,d), 10.98(1H,s), 11.18(1H,s)) を得た。

続いて得られた 790 mg (1.75 mmol) のスルホニルウレア体
から同様にして 100 mg (収率 8% : 3 工程) の標題化合物を得た。
性状: 無色結晶, 融点: $>200^\circ\text{C}$ (分解), PMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 7.13(1H,d), 7.22(1H,t), 7.63-7.69(3H,m), 7.87(1H,d), 8.01(
1H,d), 11.57(1H,s)。

製造例 21 : 5- [(7-クロロ-2, 4 (1H, 3H) -キナゾ
リンジオン-3-イル) スルホニル] サリチル酸 (化合物 21) の
合成 :

320 mg (1.17 mmol) の 3-t-ブトキシカルボニル-4-
ヒドロキシベンゼンスルホンアミドと 447 mg (1.17 mmol) の
4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジ
ルエステルから製造例 17 と同様にして 611 mg (収率 93%) の
2- { [(3-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシベンゼン
スルホニルアミノ) カルボニル] アミノ } -4-クロロ安息香酸ベ
ンジルエステル (性状: 無色アモルファス、PMR (δ ppm, CDCl_3
) : 1.62(9H,s), 5.35(2H,s), 7.01-7.05(2H,m), 7.37-7.41(5H,m)
, 7.96(1H,d), 8.10(1H,dd), 8.46-8.48(2H,m), 10.99(1H,s), 11.
66(1H,s)) を得た。

続いて得られた 611 mg (1.09 mmol) のスルホニルウレア体
から同様にして 114 mg (収率 33% : 3 工程) の標題化合物を得
た。性状: 無色結晶, 融点: $>200^\circ\text{C}$ (分解), PMR (δ ppm, DMS

0-d₆) : 7.11(1H,s), 7.19(1H,d), 7.24(1H,d), 7.86(1H,d), 8.20(1H,d), 8.56(1H,s), 11.57(1H,s).

製造例 22 : 3 - (3 - アセタミド - 4 - メトキシベンゼンスルホン
ニル) - 7 - クロロ - 2, 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン (
化合物 22) の合成 :

500 mg (2 . 19 mmol) の 3 - アセタミド - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミドと 836 mg (2 . 19 mmol) の 4 - クロロ - 2 - N - フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例 8 と同様にして 812 mg (収率 70 %) の 2 - { [(3 - アセチルアミノ - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミノ) カルボニル] アミノ } - 4 - クロロ安息香酸ベンジルエステル (性状 : 無色アモルファス、PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 2.12(3H,s), 3.93(3H,s), 5.36(2H,s), 7.20(1H,d), 7.24(1H,d), 7.36-7.48(5H,m), 7.69(1H,d), 7.96(1H,d), 8.24(1H,s), 8.67(1H,s), 9.39(1H,s), 10.25(1H,s), 12.11(1H,br)) を得た。

続いて得られた 611 mg (1 . 09 mmol) のスルホンルウレア体から同様にして 250 mg (収率 39 % : 2 工程) の標題化合物を得た。性状 : 無色結晶, 融点 : >200°C (分解), PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 2.12(3H,s), 3.95(3H,s), 7.12(1H,s), 7.23(1H,d), 7.30(1H,d), 7.85(1H,d), 7.89(1H,d), 8.80(1H,s), 9.42(1H,s), 11.59(1H,br).

製造例 23 : 3 - (3 - アミノ - 4 - メトキシベンゼンスルホン
ニル) - 7 - クロロ - 2, 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン (化
合物 23) の合成 :

400 mg (1 . 40 mmol) の 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミドと 533 mg (1 . 40 mmol) の 4 - クロロ - 2 - N - フェノキシカルボニルアントラニル酸ベ

ンジルエステルから製造例 17 と同様にして 86 mg (収率 16% : 4 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200°C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.81(3H,s), 7.26-7.37(5H,m), 7.77(1H,s), 7.90(1H,d), 7.94(1H,d), 11.73(1H,s)。

製造例 24 : 7-クロロ-3-(4-メトキシ-3-メチルスルホニルアミノベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン (化合物 24) の合成 :

500 mg (1.89 mmol) の 4-メトキシ-3-メチルスルホニルアミノベンゼンスルホンアミドと 722 mg (1.89 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例 8 と同様にして 888 mg (収率 83%) の 2-([(4-メトキシ-3-メチルスルホニルアミノ) ベンゼンスルホニルアミノ] カルボニル) アミノ)-4-クロロ安息香酸ベンジルエステル (性状：無色アモルファス、PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 2.12(3H,s), 3.93(3H,s), 5.36(2H,s), 7.20(1H,d), 7.24(1H,d), 7.36-7.48(5H,m), 7.69(1H,d), 7.96(1H,d), 8.24(1H,s), 8.67(1H,s), 9.39(1H,s), 10.25(1H,s), 12.11(1H,br)) を得た。

続いて得られた 880 mg (1.55 mmol) のスルホニルウレア体から同様にして 620 mg (収率 85% : 2 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200°C (分解)，PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.04(3H,s), 3.94(3H,s), 7.11(1H,s), 7.23(1H,d), 7.34(1H,d), 7.86(1H,d), 7.99(1H,d), 8.10(1H,s)。

製造例 25 : 4-[(7-クロロ-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル] -1-ヒドロキシ-2-ナフチル酸 (化合物 25) の合成 :

323 mg (1.00 mmol) の 3-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-1-ナフタレンスルホンアミドと 381 mg (1.00

mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例 17 と同様にして 447 mg (収率 73%) の 4-({ [(2-ベンジルオキシカルボニル-5-クロロアニリノ)カルボニル]アミノ}スルホニル)-1-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボン酸 t-ブチルエステル (性状: 無色アモルファス、PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 1.66(9H,s), 5.34(3H,s), 6.98(1H,d), 7.35-7.48(5H,m), 7.66(1H,m), 7.81(1H,m), 7.89(1H,d), 8.37(2H,m), 8.44(1H,s), 8.71(1H,d), 10.02(1H,br), 12.52(1H,br))を得た。

続いて得られた 445 mg (0.72 mmol) のスルホニルウレア体から同様にして 56 mg (収率 18%: 3工程) の標題化合物を得た。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR (δ ppm, DMSO- d_6): 7.08(1H,s), 7.20(1H,d), 7.63(1H,t), 7.77(1H,t), 7.84(1H,d), 8.42(1H,d), 8.51(1H,d), 8.75(1H,s), 11.57(1H,s)。

製造例 26: 5-[(7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル)スルホニル]アントラニル酸 (化合物 26) の合成:

834 mg (2.05 mmol) の 4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-t-ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミドと 783 mg (2.05 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例 17 と同様にして 1.18 g (収率 83%) の 2-{ [(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-t-ブトキシカルボニルベンゼンスルホニルアミノ)カルボニル]アミノ}-4-クロロ安息香酸ベンジルエステル (性状: 無色アモルファス、PMR (δ ppm, CDCl₃): 1.56(9H,s), 5.22(2H,s), 5.37(2H,s), 7.04(1H,dd), 7.33-7.42(10H,m), 7.97(1H,d), 8.14(1H,d), 8.45(1H,d), 8.60(1H,d), 8.65(1H,d), 11.01(1

H,s), 11.11(1H,s))を得た。

続いて得られた1.17g (1.69mmol)のスルホニルウレア体から同様にして404mg (収率60% : 3工程)の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 6.89(1H,d), 7.11(1H,s), 7.23(1H,d), 7.85(1H,d), 7.98(1H,d), 8.51(1H,s), 11.51(1H,s)。

製造例 27 : 4 - [(7 - メトキシ - 2, 4 (1H, 3H) - キナゾリンジオン - 3 - イル) スルホニル] アントラニル酸 (化合物 27) の合成 :

500mg (1.23mmol) の3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-tert-ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミドと460mg (1.22mmol) の4-メトキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例17と同様にして15mg (収率3.1% : 4工程)の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.82(3H,s), 6.58(1H,s), 6.80(1H,d), 7.16(1H,d), 7.56(1H,s), 7.80(1H,d), 7.90(1H,d), 11.49(1H,s)。

製造例 28 : (±) - 7 - [(7 - クロロ - 2, 4 (1H, 3H) - キナゾリンジオン - 3 - イル) スルホニル] - 2 - オキソ - 1H, 3H - キノリン - 3 - カルボン酸 (化合物 28) の合成 :

400mg (1.23mmol) の(±) - 3 - tert-ブトキシカルボニル - 2 - オキソ - 1H, 3H - キノリン - 7 - スルホンアミドと468mg (1.23mmol) の4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例17と同様にして649mg (収率86%)の8 - ({ [(2 - ベンジルオキシカルボニル - 5 - クロロアニリノ) カルボニル] アミノ } スルホニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - キノリンカルボ

ン酸 t-ブチルエステル (性状: 無色アモルファス、PMR (δ ppm, CDCl_3): 1.32(9H, s), 3.18-3.30(2H, m), 3.54(1H, m), 5.35(2H, s), 6.85(1H, m), 7.00(1H, m), 7.35-7.39(5H, m), 7.87-7.96(3H, m), 8.47(1H, m), 8.78(1H, br), 10.92(1H, br)) を得た。

続いて得られた 640 mg (1.04 mmol) のスルホニルウレア体から同様にして 258 mg (収率 55% : 3 工程) の標題化合物を得た。性状: 無色結晶, 融点: $>200^\circ\text{C}$ (分解), PMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 3.23-3.31(2H, m), 3.59(1H, t), 7.07(1H, d), 7.12(1H, s), 7.25(1H, d), 7.86(1H, d), 7.96(1H, d), 7.98(1H, d), 10.84(1H, s), 11.60(1H, s).

製造例 29 : (±) - 6 - [(7-クロロ-2, 4 (1H, 3H) -キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル] - 3-オキソ-1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸 (化合物 29) の合成:

300 mg (0.91 mmol) の (±) - 2 - t-ブトキシカルボニル-3-オキソ-1, 4-ベンゾオキサジン-6-スルホンアミドと 349 mg (0.91 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例 17 と同様にして 417 mg (収率 74%) の 5 - ({ [(2-ベンジルオキシカルボニル-5-クロロアニリノ) カルボニル] アミノ } スルホニル) - 3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-2-カルボン酸 t-ブチルエステル (性状: 無色アモルファス、PMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 1.29(9H, s), 5.37(2H, s), 5.42(2H, s), 7.19-7.26(2H, m), 7.37-7.57(7H, m), 7.97(1H, d), 8.25(1H, d), 10.27(1H, s), 11.25(1H, s), 12.22(1H, br)) を得た。

続いて得られた 417 mg (0.68 mmol) のスルホニルウレア体から同様にして 100 mg (収率 32% : 3 工程) の標題化合物を得た。性状: 無色結晶, 融点: $>200^\circ\text{C}$ (分解), PMR (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$):

0-d₆) : 5.47(1H,s), 7.11(1H,s), 7.24(1H,d), 7.29(1H,d), 7.76(1H,s), 7.78(1H,d), 7.86(1H,d), 11.25(1H,s), 11.62(1H,s).

製造例 30 : 4 - [(7-ヒドロキシ-2, 4 (1H, 3H) -キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル] アントラニル酸 (化合物 30) の合成 :

620 mg (1.53 mmol) の 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-tert-ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミドと 550 mg (1.51 mmol) の 4-ヒドロキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例 17 と同様にして 25 mg (収率 4% : 4工程) の標題化合物を得た。性状 : 無色結晶, 融点 : >200°C (分解), PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 6.48(1H,s), 6.61(1H,d), 7.14(1H,d), 7.51(1H,s), 7.70(1H,d), 7.90(1H,d), 10.80(1H,s), 11.39(1H,s).

製造例 31 : 4 - [(7-クロロ-2, 4 (1H, 3H) -キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル] -2-N-プロピオニルアントラニル酸 (化合物 31) の合成 :

840 mg (1.86 mmol) の化合物 17 を 8 ml の 1, 4-ジオキサンに溶解し 240 μl (2.79 mmol) の塩化プロピオニルを滴下した後、60°C で一晩攪拌した。反応液に過剰の水を加えて酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を洗浄、乾燥、濃縮して 4 - [(7-クロロ-2, 4 (1H, 3H) -キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル] -2-N-プロピオニルアントラニル酸 tert-ブチルエステルの粗生成物とした。得られた粗生成物を 3 ml のトリフルオロ酢酸中、室温で 1 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮して粗生成物を得、ジエチルエーテルで洗浄して 400 mg (収率 48% : 2工程) の標題化合物を得た。性状 : 無色結晶, 融点 : >200°C (分解), PMR (δ ppm, DMSO-d₆) : 1.10(3H,t), 2.45(2H,dd), 7.11(

1H,s), 7.24(1H,d), 7.85(1H,d), 7.88(1H,d), 8.17(1H,d), 9.18(1H,s), 11.07(1H,s), 11.63(1H,s).

製造例 3 2 : 4 - [(6 - クロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾ
リンジオン - 3 - イル) スルホニル] アントラニル酸 (化合物 3 2
) の合成 :

3 0 0 mg (0 . 7 4 mmol) の 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - t - ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミドと 3 1 0 mg (0 . 8 1 mmol) の 5 - クロロ - 2 - N - フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから製造例 1 7 と同様にして 7 5 mg (収率 2 6 % : 4 工程) の標題化合物を得た。性状 : 無色結晶, 融点 : >200°C (分解) , P M R (δ ppm, DMSO- d_6) : 7.13-7.20(2H, m), 7.56(1H,s), 7.72(1H,d), 7.82(1H,s), 7.90(1H,d), 11.68(1H,s).

製造例 3 3 : 4 - [(7 - クロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾ
リンジオン - 3 - イル) スルホニル] - 2 - N - メタンズルホニル
アントラニル酸 (化合物 3 3) の合成 :

2 0 0 mg (0 . 4 4 mmol) の化合物 1 7 から製造例 3 と同様にして 8 1 mg の 4 - [(7 - クロロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - キナゾリンジオン - 3 - イル) スルホニル] - 2 - N - メタンズルホニルアントラニル酸 t - ブチルエステルを得、これを用いて同様の脱ブチル化反応を行ない、5 3 mg (収率 2 5 % : 2 工程) の標題化合物を得た。性状 : 無色結晶, 融点 : >200°C (分解) , P M R (δ ppm, DMSO- d_6) : 3.24(3H,s), 7.11(1H,s), 7.25(1H,d), 7.85-7.91(2H, m), 8.23(1H,d), 8.39(1H,s), 11.05(1H,br), 11.70(1H,s).

製造例 3 4 : 3 - (3 - アミノベンゼンスルホニル) - 7 - クロロ
- 2 , 4 (1 H , 3 H) キナゾリンジオンメタンズルホン酸塩 (化
合物 3 4) の合成 :

2.15 g (6.10 mmol) の化合物 12 を 65 ml の THF に溶解し、0.4 ml のメタンスルホン酸を滴下した。この溶液に 200 ml のエーテルを加えて析出した沈殿を濾取して、2.59 g (収率 95%) の標題化合物を得た。性状：無色アモルファス、PMR (δ ppm, DMSO- d_6) : 2.35(3H,s), 6.98(1H,d), 7.12(1H,m), 7.25(1H,m), 7.34(2H,s), 7.43(1H,m), 7.86(1H,s), 11.64(1H,s)。

実施例 1 : 被検化合物のキマーゼ阻害活性の検討

ヒト心臓キマーゼは、浦田らの方法 (J. Biol. Chem., 1990, 265, 22348) に従って精製した。本発明の化合物のキマーゼに対する阻害活性は、以下の様に測定した。精製した酵素溶液を 0.1 M トリスー塩酸緩衝液 (pH = 7.5)、1 M 塩化ナトリウム、および 0.01% Triton X-100 で適当な濃度に希釈して酵素溶液とし、Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-MCA (ペプチド研) の 10 mM ジメチルスルホキシド (以下 DMSO と略す) 溶液を、使用時に 0.1 M トリスー塩酸、1 M 塩化ナトリウム、0.01% Triton X-100 で 20 倍希釈して基質溶液とした。

5 μ l の被検試料の DMSO 溶液に 30 $^{\circ}$ C で保温した酵素溶液 75 μ l を混合し、30 $^{\circ}$ C で 10 分間プレインキュベーションを行った。その後、被検試料・酵素混合溶液に 30 $^{\circ}$ C で保温した基質溶液 20 μ l を混合し、30 $^{\circ}$ C でインキュベーションを行った。10 分後、30% 酢酸 50 μ l を加えて酵素反応を停止し、生成した AMC の量を蛍光光度計を用いて定量した。同時に被検試料に代えて 5 μ l の DMSO を加えて同時に反応を行い、盲検とした。キマーゼ阻害活性を盲検の値を基準に算出し、さらに阻害率、50% 阻害濃度 (IC₅₀) を算出した。

代表的な化合物について、その IC₅₀ 値を表 1 に示す。

表 1

製造例番号	IC ₅₀ 値 (μM)
1	0.36
2	0.14
8	0.035
10	0.17
12	0.44
13	0.3
16	0.84
17	0.14
18	0.14
21	0.34
22	0.3
24	0.32
27	4.0
29	1.7
32	1.5
34	0.36

実施例 2 : キマーゼ阻害剤のマウスにおけるキマーゼ活性阻害効果

ICR マウス (8 週齢、各n=3) の腹腔内にキマーゼ阻害剤 (化合物 18) を投与し、12時間後及び24時間後に小腸、舌、背部皮膚、前足、後足からキマーゼを抽出しその酵素活性を測定した。尚、キマーゼは、脱血後、2 M KCl と0.1% polyoxyethylene octylphenyl ether (Triton X-100) を含む10mM リン酸バッファーを用いて行い、酵素活性は合成基質Suc-Phe-Pro-Phe-p-nitroanilideの分解速度を測定することにより行った。対照群は、生理食塩水投与24時間後の動物とした。

結果

化合物 18 を投与することにより、小腸のキマーゼ活性は生理食塩水投与群に比べ、約 80% 阻害された（図 1 参照）。一方、舌、背部皮膚および足におけるキマーゼ活性の化合物 18 による阻害率は 50% 程度であった。以上、化合物 18 が *in vivo* においてもキマーゼ阻害作用を有することが示された。

実施例 3：強皮症マウス（Tsk マウス）のキマーゼ活性の測定

5 週齢、10 週齢および 20 週齢の強皮症マウス（Tsk マウス、各 $n=6$ ）（*Rheum. Dis. Clin. North Am.* 16, 153, 1990）の皮膚コラーゲン量、皮下線維層肥厚度、皮膚マスト細胞数、皮膚キマーゼ活性および皮膚キマーゼ mRNA 量の定量を行い、対照マウスである *pallid* マウス（ $n=6$ ）と比較した。尚、コラーゲン量はコラーゲンに特徴的なアミノ酸であるヒドロキシプロリン量を HPLC 分析法により測定することにより定量した。また、皮下線維層の肥厚度は、皮膚の病理組織標本をアザン染色し線維層面積を画像解析装置により定量した。皮膚マスト細胞数は病理組織標本をトルイジンブルーで染色を行い、細胞質顆粒が染まったマスト細胞の数を計測し単位面積当たりの細胞密度を算出した。皮膚キマーゼは既に報告された方法（*Arch. Dermatol. Res.* 290, 553, 1998）により抽出し、実施例 2 と同様の方法で測定した。また、皮膚キマーゼ（MMCP-4）の mRNA の定量は 10 週齢においてのみ実施し、競合的 RT-PCR 法（*Biotechniques* 21, 268, 1996）により解析した。

結果

Tsk マウスの皮膚ヒドロキシプロリン量は 5 週齢においては対照マウスである *pallid* マウスと同程度であったが、10 および 20 週齢では対照に比べ有意に高い値を示した（図 2 参照）（Student's *t*-test）。病理組織学的な解析により皮下線維層の肥厚度を調べたとこ

る、Tsk マウスの線維層の肥厚は5 週齢において対照マウスに比べ顕著であり、この差は週齢が増す毎にさらに大きくなった（図3 参照）。Tsk マウスにおける皮膚のマスト細胞密度および皮膚キマーゼ活性はともに、5-20週齢の間、対照マウスよりも高値を示した（図4 および図5 参照）。さらに、10週齢におけるキマーゼMMCP-4のmRNAの定量を行った結果、MMCP-4のmRNA量は対照マウスに比べ有意に高値であった（図6 参照）。

実施例4：強皮症マウス（Tsk マウス）の病態に対するキマーゼ阻害剤の効果

13週齢Tsk マウス（n=5）にキマーゼ阻害剤（化合物18）を50 mg/kg/day の用量で1 日1 回連日2 週間腹腔内に投与し、最終投与の5 時間後に皮下線維層肥厚度および皮膚キマーゼ活性の定量を行い、生理食塩水投与群と比較した。いずれのパラメーターの測定も実施例3と同様に実施した。

結果

皮下線維層の肥厚度を病理組織解析により解析したところ、化合物18投与群の肥厚は生理食塩水投与群の約60%であった（図7 参照）。一方、化合物18投与群におけるキマーゼ活性は、生理食塩水投与群の57%であった（図8 参照）。以上、被検化合物投与群では、強皮症モデル動物における皮膚キマーゼ活性の抑制とともにその皮膚症状の改善が認められたことから、キマーゼ阻害剤が種々の線維化疾患における結合組織蓄積異常を正常化し、線維化の予防または治療に有用であることが示された。

実施例5：ブレオマイシン誘発肺線維症モデルにおけるヒドロキシプロリンの変化

肺線維症は、10 週齢の雄性ICRマウス（日本チャールスリバー）に麻酔下でブレオマイシン（日本化薬）を気管内投与すること

により惹起した ($n = 10$)。すなわち、ブレオマイシン (0.04 mg または 0.08 mg) を $50 \mu\text{l}$ の生理食塩水に懸濁し、 $100 \mu\text{l}$ のシリンジ (ハミルトン社製) を用いて気管内に投与した。ブレオマイシン投与の2週間後に肺を摘出し、組織コラーゲン量の指標であるヒドロキシプロリン量を、既に報告されている方法 (Anal. Biochem. 19, 249, 1967) により定量した。尚、ヒドロキシプロリン量は肺当りの量として表した。また、ブレオマイシンの代わりに生理食塩水を同様に投与したマウスを対照とした ($n = 10$)。

結果

ブレオマイシンを気管内に投与することで、肺組織あたりのヒドロキシプロリン量はブレオマイシンの投与量依存的に増加した (図9 参照)。それぞれの増加率は 0.04 mg 投与群で 1.15 倍、 0.08 mg 投与群で 1.25 倍であり、いずれも生理食塩水投与群に比較し有意に高い値であった (各々、 $p < 0.05$ および $p < 0.01$ 、Dunnett's test)。以上、ブレオマイシンを気管内に投与することで、肺の線維化が惹起されることが示された。以下の試験ではブレオマイシンの投与量は 0.08 mg とした。

実施例 6：ブレオマイシン誘発肺線維症モデルにおける肺キマーゼ活性の変化

実施例 5 に記載した方法に従い、ブレオマイシン 0.08 mg をマウス気管内に投与することによって肺線維症を惹起し ($n = 3$)、2週間後に肺を摘出し、実施例 3 に記載した方法によりキマーゼ活性を測定した。なお、ブレオマイシンの代わりに生理食塩水を同様に投与したマウスを対照とした ($n = 3$)。

結果

ブレオマイシンを投与したマウスの肺キマーゼ活性は、生理食塩水を投与したマウスに比較し、有意に高い値を示した (図10 参照)

）。ブレオマイシン投与群の活性は生理食塩水投与群の約4.5倍であった（ $p < 0.05$ 、Student's t-test）。以上、肺線維症モデルにおいてキマーゼ活性が増加したことから、肺の線維化におけるキマーゼの関与が示唆された。

実施例7：ブレオマイシン誘発肺線維症モデルにおけるキマーゼ阻害剤の効果

実施例5に記載した方法に従い肺線維症を惹起し（ $n = 10$ ）、実施例5と同様に肺組織あたりのヒドロキシプロリンの定量を行うことにより、肺線維症に対するキマーゼ阻害剤（化合物34）の効果を調べた。尚、キマーゼ阻害剤は0.5% hydroxy propyl cellulose (HPC/saline) を含む生理食塩水（HPC/saline）に懸濁し、10 mg/kgまたは50 mg/kgの用量でブレオマイシン投与直後より1日1回、週5日間、2週間腹腔内に投与した。また、同様にブレオマイシンの投与を行い、被検物質の代わりにHPC/salineを投与した群を対照とした。

結果

キマーゼ阻害剤（化合物34）は50 mg/kgの用量で、ブレオマイシン投与による肺組織あたりのヒドロキシプロリン量の増加を有意に抑制し（ $p < 0.05$ 、Dunnett's test）、その抑制率は約46%であった（図11参照）。一方、化合物34は10 mg/kgでは殆ど効果を示さなかった。

以上、キマーゼ阻害剤の種々の線維症における有用性を示す目的で、強皮症（皮膚の線維症）と肺の線維症の動物モデルを取り上げ、試験を行った。その結果、強皮症モデルであるTs kマウスでは、皮膚線維層の増加に伴い、マスト細胞の増加のみならずキマーゼの活性及びmRNAの発現が亢進し（実施例3）、キマーゼ阻害剤である化合物18を投与することによってキマーゼ活性の抑制とと

もに皮膚線維層増加が有意に抑制された（実施例 4）。さらにブレオマイシン肺線維症モデルでは、肺線維化の指標であるヒドロキシプロリン量の増加に加え（実施例 5）、キマーゼ活性が増加し（実施例 6）、キマーゼ阻害剤である化合物 34 を投与することによってヒドロキシプロリン量増加が抑制された（実施例 7）。これらの結果から、キマーゼ阻害剤が細胞外基質代謝異常を改善し、強皮症や肺線維症を含む種々の線維症の予防または治療に有用であることが示された。

製剤例 1：錠剤の製造

100.0 g の化合物 1 を微結晶セルロース 22.5 g およびステアリン酸マグネシウム 2.5 g と混合し、単発的打錠機にて打錠して、1 錠中 200 mg の化合物 1 を含有する、直径 9 mm、重量 250 mg の錠剤を製造した。

製剤例 2：顆粒剤の製造

30 g の化合物 1 を乳糖 265 g およびステアリン酸マグネシウム 5 g とよく混合し、混合物を圧縮整形した後、粉碎、整粒し、篩別して 20～50 メッシュの良好な 10% 顆粒剤を得た。

製剤例 3：直腸坐剤の製造

ウイテップゾール H-15（ダイナットノーベル社製）を加温融解し、これに化合物 1 を濃度 12.5 mg/ml になるように加えて、均一に混和し、次いでこれを直腸坐剤用金型に 2 ml ずつ注入し、冷却して、1 剤中 25 mg の化合物 1 を含有する直腸用坐剤を得た。

産業上の利用可能性

本発明によれば、キマーゼ阻害剤はその細胞外基質代謝異常の改善効果により、皮膚および種々の臓器における線維化病態を有効に予防および／または治療することができる。

請 求 の 範 囲

1. キマーゼ阻害剤を有効成分とする、細胞外基質代謝異常が関与する線維症の予防または治療薬。

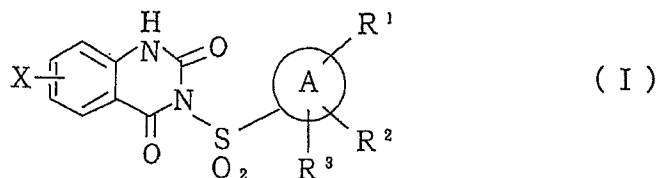
2. 細胞外基質代謝異常が関与する線維症が、強皮症、肺線維症、良性前立腺肥大、心筋梗塞に続発する心筋線維化、心筋線維症、筋骨格線維症、外科手術後の癒着、肥厚性瘢痕およびケロイド、肝硬変、肝線維症、腎線維症、線維性血管病並びに糖尿病の合併症である線維性微小血管炎による網膜症、神経症、腎症および末梢動脈炎からなる群から選ばれた少なくとも一種の疾患またはこれと関連する病態である請求項1に記載の予防または治療薬。

3. 細胞外基質代謝異常を改善する量のキマーゼ阻害剤および薬理的に許容される担体を含んでなる、細胞外基質代謝異常が関与する線維症の予防または治療用医薬組成物。

4. 細胞外基質代謝異常が関与する線維症が、強皮症、肺線維症、良性前立腺肥大、心筋梗塞に続発する心筋線維化、心筋線維症、筋骨格線維症、外科手術後の癒着、肥厚性瘢痕およびケロイド、肝硬変、肝線維症、腎線維症、線維性血管病並びに糖尿病の合併症である線維性微小血管炎による網膜症、神経症、腎症および末梢動脈炎からなる群から選ばれた少なくとも一種の疾患またはこれと関連する病態である請求項3に記載の医薬組成物。

5. キマーゼ阻害剤を有効成分とする細胞外基質代謝異常改善薬。

6. 前記キマーゼ阻害剤が、式（I）：



(式中、環 A はアリール環を示し、

R^1 は、水酸基、アミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 7 ～ 10 の低級アラルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換された炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基またはカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 2 ～ 4 の低級アルキレン基を示し、

R^2 および R^3 は、同一であるかまたは異り、水素、置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシ基、アミノ基、置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキルアミノ基、置換されていてもよい炭素数 7 ～ 10 の低級アラルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシ

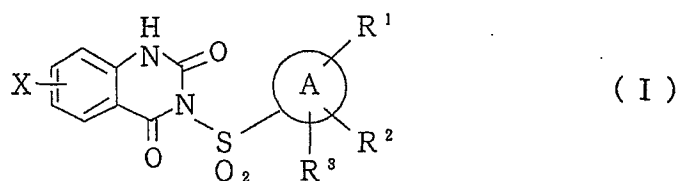
ル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基またはカルボン酸基を示すか、または、

環 A がベンゼン環の場合には、 R^1 と R^2 は、その置換するベンゼン環と一緒にあって、カルボン酸で置換されていてもよい縮合ヘテロ環を形成していてもよく、該縮合ヘテロ環上の炭素原子は、カルボニル基を形成していてもよく、このとき R^3 は前記と同じものを示し、

X は水素原子、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基またはニトロ基を示す)

で表されるキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である、請求項 1 又は 2 に記載の予防または治療薬。

7. 前記キマーゼ阻害剤が、式 (I) :



(式中、環 A はアリール環を示し、

R^1 は、水酸基、アミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 7 ～ 10 の低級アラルキルアミノ基、カルボン

酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換された炭素数 1～4 の低級アルキル基またはカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 2～4 の低級アルキレン基を示し、

R^2 および R^3 は、同一であるかまたは異り、水素、置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、アミノ基、置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキルアミノ基、置換されていてもよい炭素数 7～10 の低級アラルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基またはカルボン酸基を示すか、または、

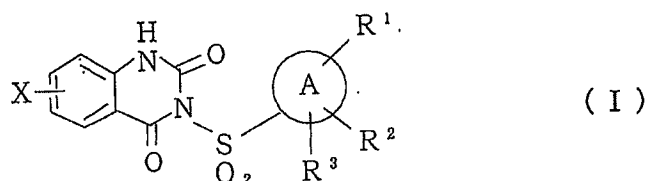
環 A がベンゼン環の場合には、 R^1 と R^2 は、その置換するベンゼン環と一緒にあって、カルボン酸で置換されていてもよい縮合ヘ

テロ環を形成していてもよく、該縮合ヘテロ環上の炭素原子は、カルボニル基を形成していてもよく、このとき R^3 は前記と同じものを示し、

X は水素原子、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基またはニトロ基を示す)

で表されるキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である、請求項 3 又は 4 に記載の医薬組成物。

8. 前記キマーゼ阻害剤が式 (I) :



(式中、環 A はアリール環を示し、

R^1 は、水酸基、アミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 7 ～ 10 の低級アラルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換された炭素数 1 ～ 4 の低

級アルキル基またはカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 2 ～ 4 の低級アルキレン基を示し、

R^2 および R^3 は、同一であるかまたは異り、水素、置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシ基、アミノ基、置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルキルアミノ基、置換されていてもよい炭素数 7 ～ 10 の低級アラルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基またはカルボン酸基を示すか、または、

環 A がベンゼン環の場合には、 R^1 と R^2 は、その置換するベンゼン環と一緒にあって、カルボン酸で置換されていてもよい縮合ヘテロ環を形成していてもよく、該縮合ヘテロ環上の炭素原子は、カルボニル基を形成していてもよく、このとき R^3 は前記と同じものを示し、

X は水素原子、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基またはニトロ基を示す)

で表されるキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である、請求項 5 に記載の細胞外基質代謝異常改善薬。

Fig. 1

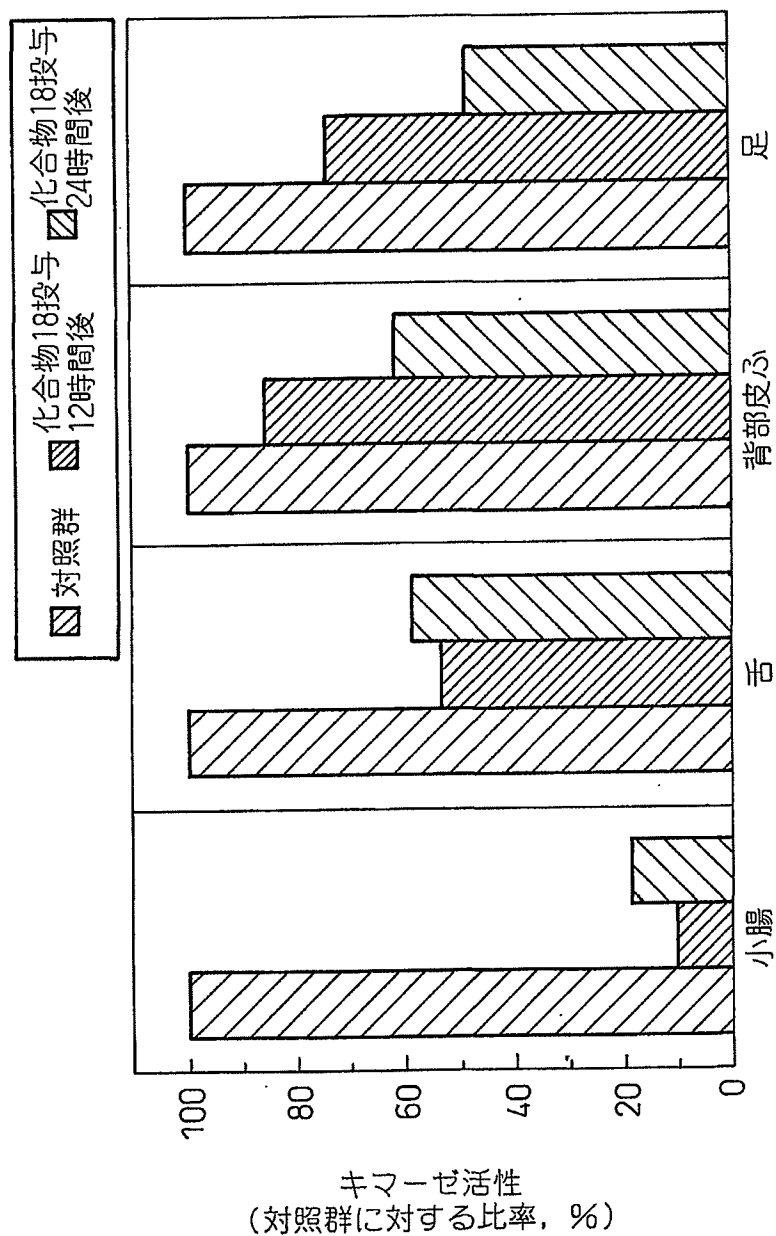


Fig.2

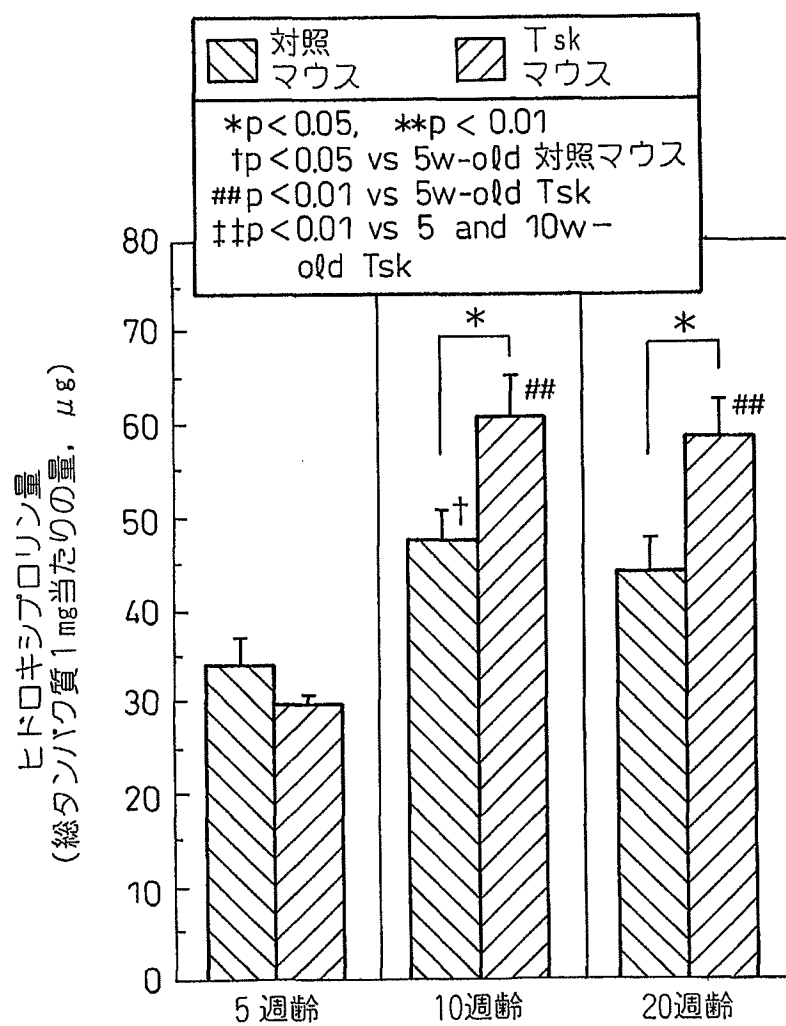


Fig.3

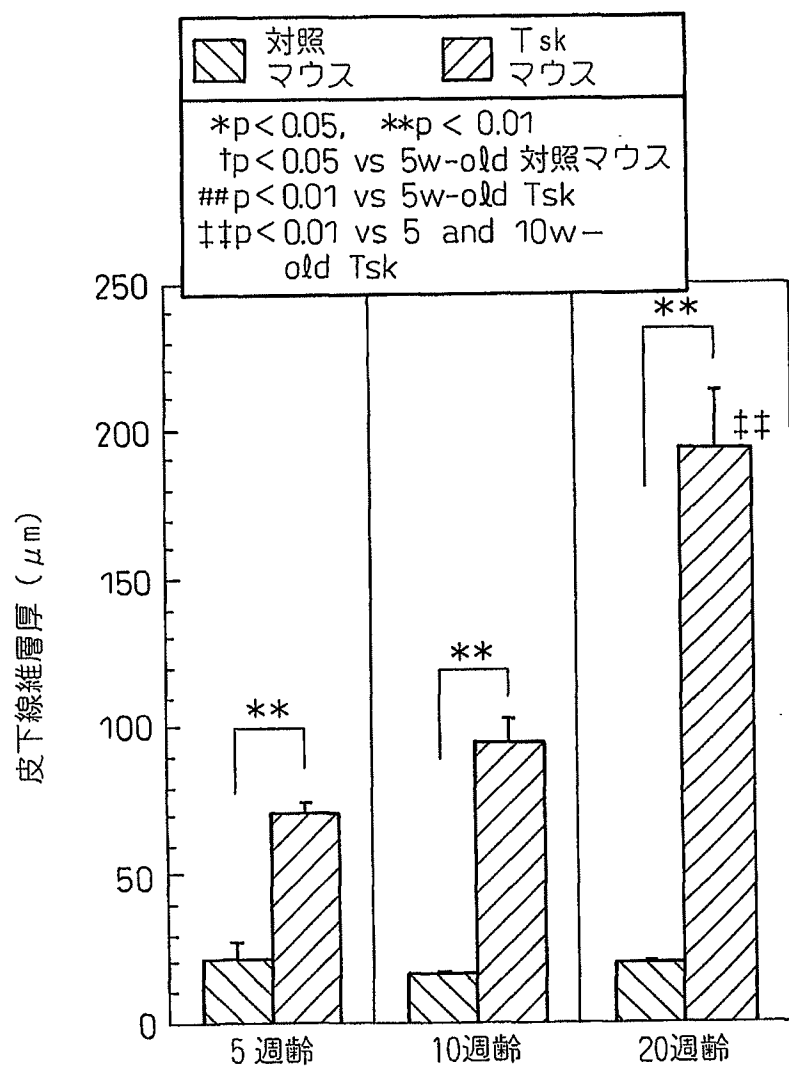


Fig.4

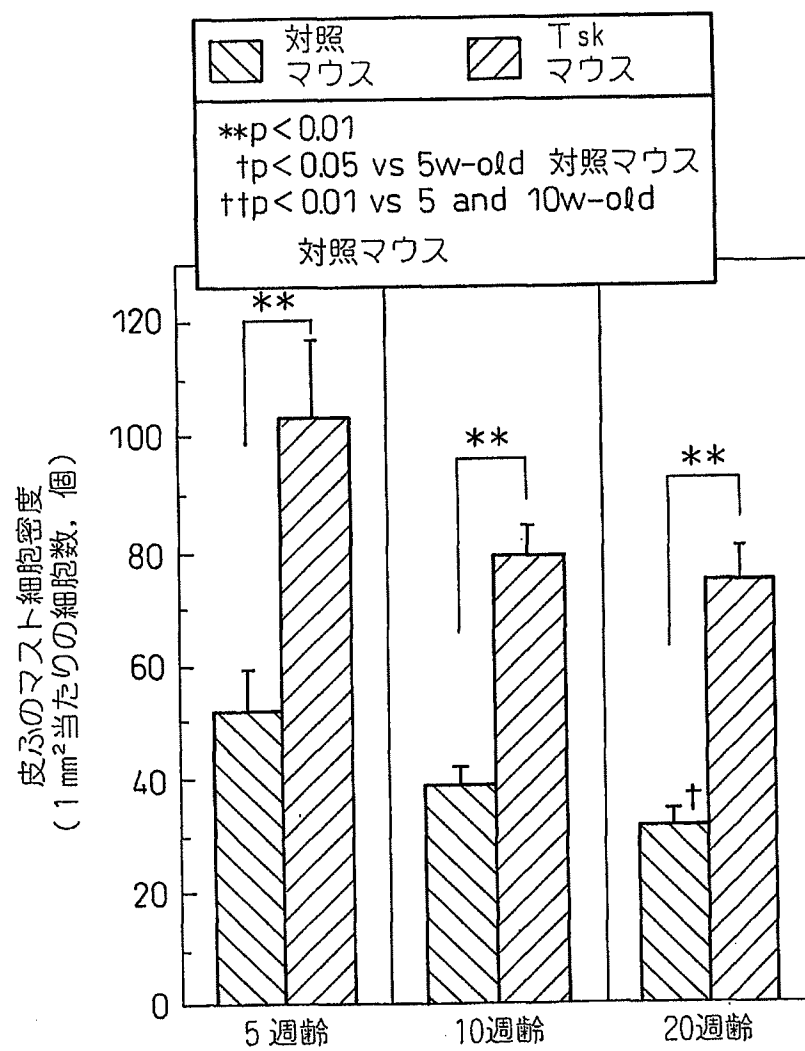


Fig.5

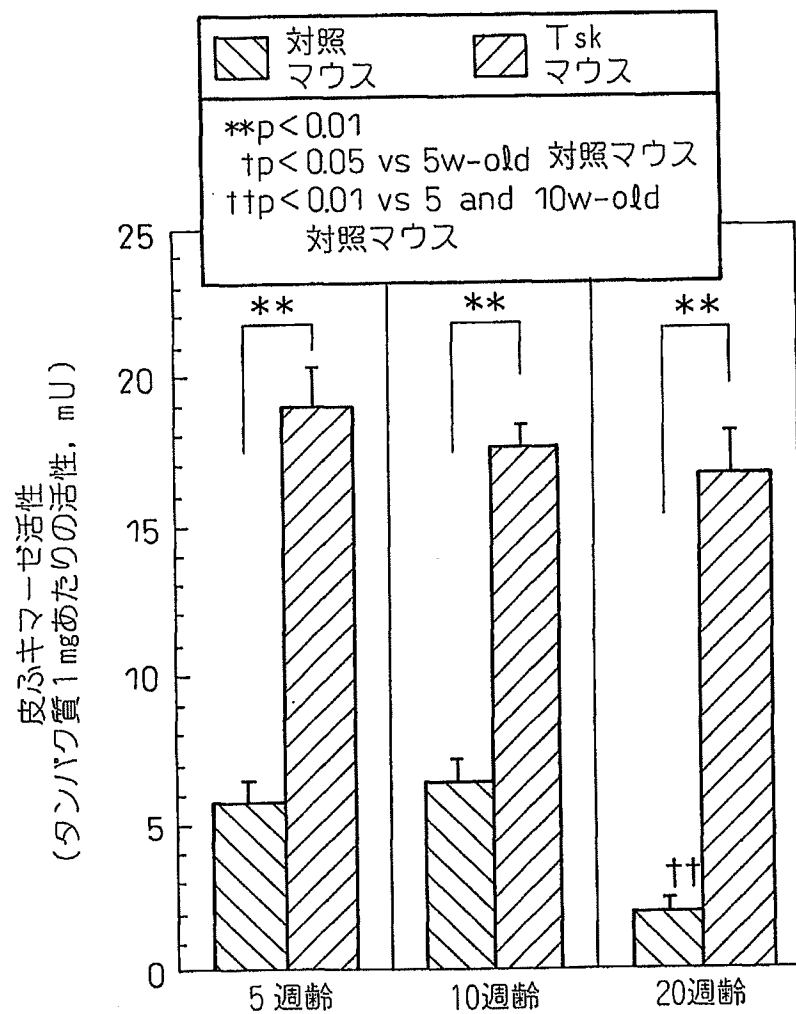


Fig.6

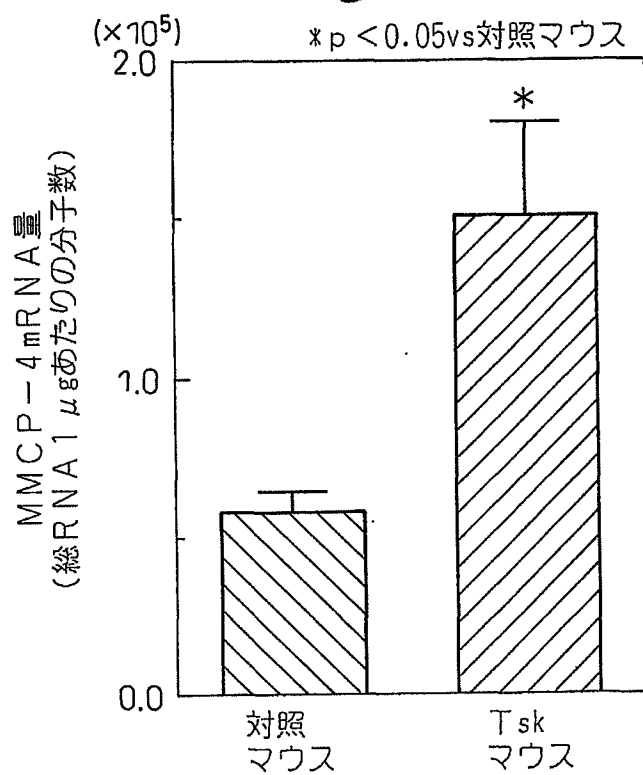


Fig.7

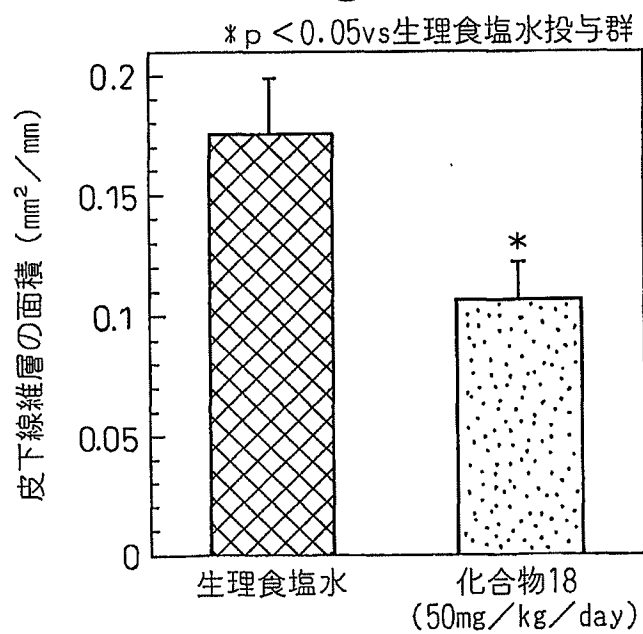


Fig.8

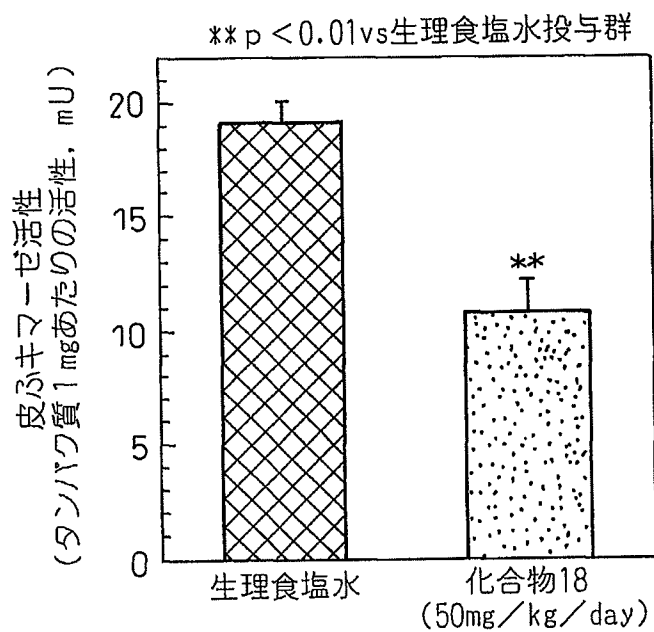


Fig.9

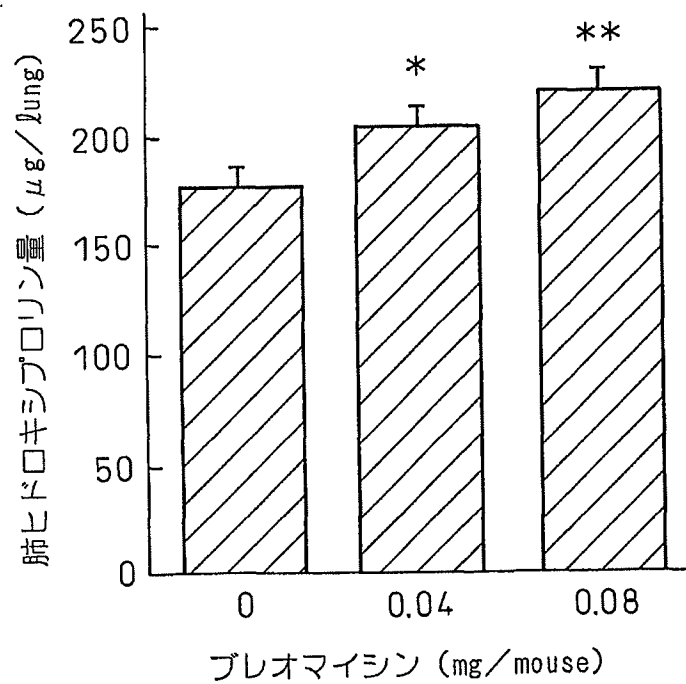


Fig. 10

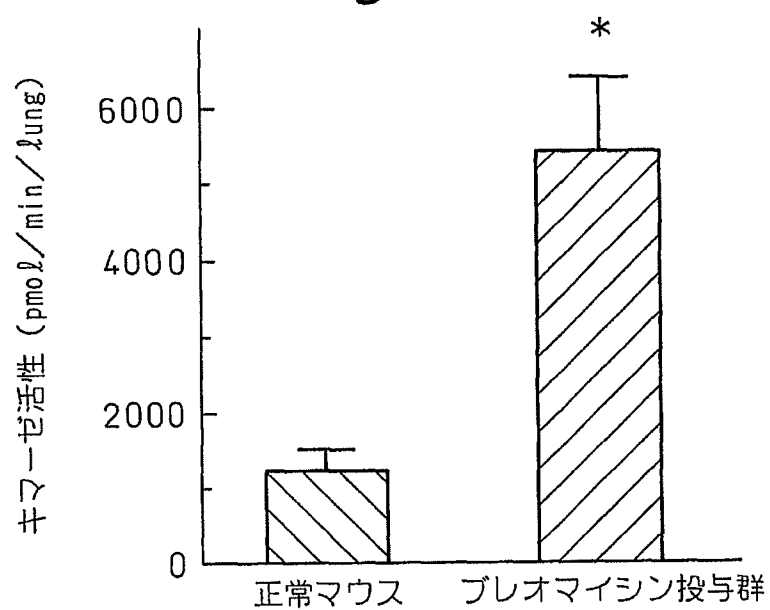
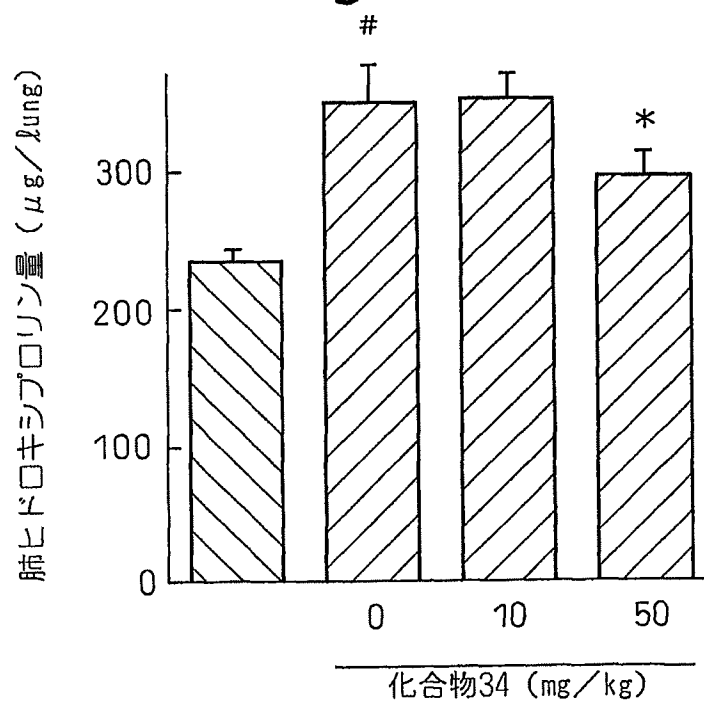


Fig. 11



生理食塩水 ブレオマイシン投与群

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01321

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/517, 31/536, A61P43/00, 17/00, 11/00, 13/08, 9/00,
17/02, 1/16, 13/12 // C07D239/96, 401/12, 403/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/517, 31/536 // C07D239/96, 401/12, 403/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1940-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN),
EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 795548, A1 (Suntory Limited), 17 September, 1997 (17.09.97), whole document, especially, p.17, lines from 27 to 40 & WO, 97/11941, A1 & US, 5814631, A	1-8
Y	Hideki OKUNISHI, "Angiotensin II formation by chymase in the cardiovascular tissue", FOLIA PHARMACOLOGICA JAPONICA, Vol.112, No.3 (1998), pp.203-212, whole document, especially, pp.208-209 (MEDLINE on STN 1999009470)	1-8
Y	Eiji IKADA, "Roles of ACE and chymase in kidney", Kekkan to Naihi, Vol.9, No.2 (1999) pp.177-184, whole document; especially, Abstract, p.182, "Owarini" (CAPLUS on STN 1999:244920 Document No.130:279583)	1-8
Y	KAKIZOE Eiichi, "Activation of skin chymase in scleroderma model mice", Journal of Pharmacology, Vol.79, No.SUPPL.1 (1999) p.60P, whole document (BIOSIS on STN 1999:281904 Document No.: PREV 199900281904)	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive
"E" earlier document but published on or after the international filing date	step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 April, 2001 (11.04.01)

Date of mailing of the international search report
24 April, 2001 (24.04.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/517, 31/536, A61P43/00, 17/00, 11/00, 13/08, 9/00, 17/02, 1/16, 13/12 // C07D239/96, 401/12, 403/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/517, 31/536 // C07D239/96, 401/12, 403/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1940-1992年
日本国公開実用新案公報 1971-1992年
日本国登録実用新案公報 1994-1996年
日本国実用新案登録公報 1996-2001年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 795548, A1 (Suntory Limited) 17. September. 1997 (17.09.97) whole document, especially p.17 lines from 27 to 40 & WO, 97/11941, A1 & US, 5814631, A	1-8
Y	奥西秀樹「心血管系キマーゼとアンジオテンシンII (Angiotensin II formation by chymase in the cardiovascular tissue)」日薬理誌 (FOLIA PHARMACOLOGICA JAPONICA) Vol.112, No.3 (1998年) p.203-212、全文、特にp.208~209 (MEDLINE on STN 1999009470参照)	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.04.01

国際調査報告の発送日

24.04.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4C 9051

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	池田栄二「腎におけるACEキマーゼの役割 (Roles of ACE and chymase in kidney)」血管と内皮, Vol. 9, No. 2(1999年)p. 177-184、全文、特にAbstract、p. 182の「おわりに」の項 (CAPLUS on STN 1999:244920 Document No. 130:279583参照)	1-8
Y	KAKIZOE Eiichi "Activation of skin chymase in scleroderma model mice", Journal of Pharmacology, Vol. 79, No. SUPPL. 1(1999)p. 60 P、whole document (BIOSIS on STN 1999:281904 Document No.: PREV199900281904参照)	1-8